

Stereoselektive Funktionalisierung von Pyridin- und Pyrrolidin-Derivaten als Schlüsselschritt in der Synthese von Naturstoffen und Naturstoffanaloga

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

an der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Universität Regensburg



vorgelegt von

Clara Innertsberger

aus Burghausen

Regensburg 2002

Diese Arbeit wurde angeleitet von: Prof. Dr. O. Reiser

Promotionsgesuch eingereicht am: 24.10.2002

Promotionskolloquium am: 10.12.2002

Prüfungsausschuss: Vorsitzender: Prof. Dr. A. Geyer

1. Gutachter: Prof. Dr. O. Reiser

2. Gutachter: Prof. Dr. G. Märkl

3. Prüfer: Prof. Dr. C. Steinem

Der experimentelle Teil dieser Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1998 bis Oktober 2002 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg unter der Leitung von Prof. Dr. O. Reiser angefertigt.

Meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser, möchte ich für die interessante Themenstellung, die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit und seine stets erwiesene Unterstützung danken.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung

1. Heteroaromatisch substituierte Taxolanaloga	1
2. Indolizidin-Alkaloide	5
3. Negamycin und Sperabillin: Pseudo-Peptid-Antibiotika	7

B. Hauptteil

1. <i>Asymmetrische Aminohydroxylierung</i> – Methode zur Darstellung von Taxol-Seitenkettenanaloga	10
1.1 Allgemeines zur <i>Asymmetrischen Aminohydroxylierung</i>	10
1.2 Zielsetzung	21
1.3 <i>Asymmetrische Aminohydroxylierung</i> von Pyridinylacrylatderivaten	24
1.3.1 Synthese der Edukte	24
1.3.2 Aminohydroxylierung von 1-Oxy-pyridinylacrylaten	29
1.3.3 Reduktion der Aminohydroxylierungsprodukte	33
1.3.4 Konkurrenzexperimente: Aminohydroxylierung unter Zusatz von Pyridin- <i>N</i> -Oxid	35
1.4 Einsatz von <i>N</i> -Brombenzoylamid als <i>N</i> -Quelle	38
1.4.1 <i>Asymmetrische Aminohydroxylierung</i> von Zimtsäureestern	38
1.4.2 Umsetzung von 1-Oxy-pyridinylacrylaten mit <i>N</i> -Brombenzoylamid	41
2. Untersuchungen zur polymergebundenen Synthese von Lentiginosin-Derivaten	43
2.1 Zielsetzung	43
2.1.1 Klassische Lentiginosin-Synthese	43
2.1.2 Strategie der Synthese an einem polymeren Träger	45
2.1.3 Wahl des polymeren Trägermaterials	47

2.2 Anknüpfung von α -Halogensäuren an MeOPEG	50
2.3 Darstellung MeOPEG-gebundener Acrylate	55
2.3.1 <i>Arbuzow</i> -Reaktion am polymeren Träger	55
2.3.2 <i>HWE</i> -Reaktionen am polymeren Träger	57
2.3.3 Vorversuche zur Abspaltung vom Polymer durch Cyclisierung	59
2.4 Funktionalisierungsversuche MeOPEG-gebundener Acrylate	61
2.4.1 Oxidationsversuche MeOPEG-gebundener 2-Pyridinylacrylate	61
2.4.2 Versuche zur Dihydroxylierung MeOPEG-gebundener Substrate	62
2.5 MeOPEG-gebundene Halogenessigsäure – geeignetes Ausgangsmaterial für die Kupplung mit Aldehyden?	65
2.5.1 Versuche einer polymergebundenen <i>Darzens</i> -Glycidestersynthese	65
2.5.2 Versuche einer polymergebundenen <i>Reformatsky</i> -Reaktion	67
3. Neue Synthesestrategien zur Darstellung von Negamycin und Sperabillin	70
3.1 Überblick über die literaturbekannten Synthesewege	70
3.1.1 Racemische Totalsynthesen von Negamycin	71
3.1.2 Darstellung von (+)-Negamycin ausgehend von Polyhydroxyverbindungen aus dem „chiral pool“	72
3.1.3 Stereoselektiver Aufbau von Negamycin durch Einsatz chiraler Auxiliare	76
3.1.4 Einsatz von asymmetrischen katalytischen Verfahren zur Darstellung von Negamycin	78
3.1.5 Aufklärung der vollständigen Stereochemie in Sperabillin im Rahmen der ersten Totalsynthese von Sperabillin D	80
3.1.6 Sperabillin- und Negamycin-Synthese über asymmetrische <i>Michael</i> -Addition	82
3.2 Zielsetzung	85
3.3 Untersuchungen zum Aufbau von β - ϵ -Diamino- δ -hydroxyhexansäure über cyclische β -Aminosäuren	87
3.3.1 Prolin - ein geeignetes Startmaterial zur Sperabillin-Synthese?	87
3.3.2 Untersuchungen zu Oxoprolin als Ausgangsmaterial zur Sperabillin-Synthese	92

3.4 Untersuchungen zur Umsetzung von Pyrrolidon mit Nucleophilen	97
3.4.1 Voruntersuchungen zur Anknüpfung von Aminoalkoholderivaten	97
3.4.2 Darstellung von Allyl-substituierten Pyrrolidon-Derivaten	99
3.5 Synthese von Negamycin	101
3.5.1 <i>Asymmetrische Aminohydroxylierung</i> : Schlüsselschritt in der Synthese von Negamycin	101
3.5.2 Darstellung der zentralen Aminosäurestruktur durch Ozonolyse	106
3.5.3 Aufbau des Negamycin-Gerüsts durch Peptid-Kupplung	111

C. Zusammenfassung

1. <i>Asymmetrische Aminohydroxylierung</i> – Methode zur Darstellung von Taxol-Seitenkettenanaloga	113
2. Untersuchungen zur polymergebundenen Synthese von Lentiginosin-Derivaten	115
3. Neue Synthesestrategien zur Darstellung von Negamycin und Sperabillin	116

D. Experimenteller Teil

1. Allgemeine experimentelle Bedingungen	118
1.1 Analytik zur Strukturbestimmung	118
1.2 Verwendete Chemikalien	119
2. <i>Asymmetrische Aminohydroxylierung</i> - Experimenteller Teil	121
2.1 Darstellung der Edukte	121
2.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften	121
2.1.2 Darstellung der Pyridinylacrylat-Derivate	132

2.2 Durchführung der Aminohydroxylierungen	132
2.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften	132
2.2.2 Aminohydroxylierung mit Benzylcarbamat als <i>N</i> -Quelle	134
2.2.3 Reduktion mit Titantrichlorid	139
2.2.4 Konkurrenzexperimente	145
2.2.5 <i>N</i> -Brombenzoylamid als Stickstoffquelle	148
3. Untersuchungen zur polymergebundenen Synthese von Lentiginosin-Derivaten – Experimenteller Teil	155
4. Neue Synthesestrategien zur Darstellung von Negamycin und Sperabillin – Experimenteller Teil	172
4.1 Untersuchungen zum Aufbau von β - ϵ -Diamino- δ -hydroxyhexansäure über cyclische β -Aminosäuren	172
4.1.1 Prolin als Ausgangsmaterial	172
4.1.2 Oxoprolin als Ausgangsmaterial	184
4.2 Untersuchungen zur Umsetzung von Pyrrolidon mit Nucleophilen	195
4.3 Synthese von Negamycin	200
 E. Anhang	
1. NMR-Spektren	214
2. Literatur und Anmerkungen	239

Abkürzungsverzeichnis

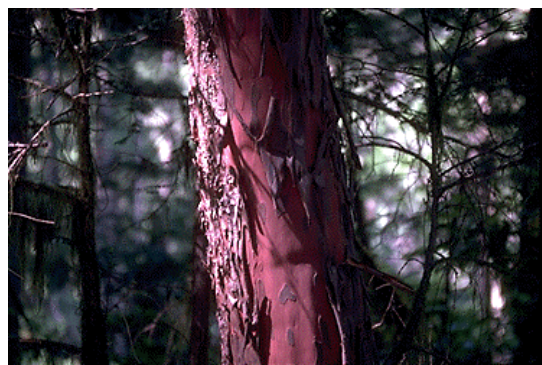
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
DMD	Dimethyldioxiran
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
KHMDS	Kalium-bis-(trimethylsilyl)amid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
rv	Regiosomerenverhältnis
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Z	Benzyloxycarbonyl
eq	Äquivalent
DC	Dünnschichtchromatographie
AA	<i>Asymmetrische Aminohydroxylierung</i>
AD	<i>Asymmetrische Dihydroxylierung</i>
PEG	Polyethylenglykol
Bz	Benzoyl
DMS	Dimethylsulfid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
HOBt	1-Hydroxy-benzotriazol Trihydrat
Schmp.	Schmelzpunkt
RT	Raumtemperatur
ges.	gesättigt
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethyl-carbodiimidhydrochlorid
PG	Schutzgruppe

A. Einleitung

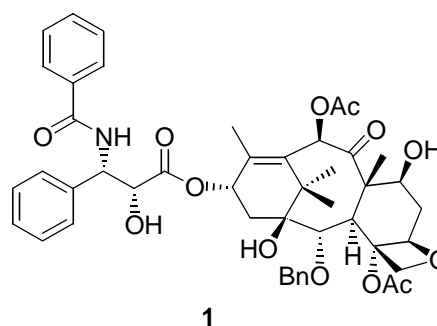
Die Totalsynthese von Naturstoffen beschäftigt die organische Chemie seit der *Wöhlerschen* Harnstoffsynthese im Jahre 1828. War damals schon allein die Tatsache eine Sensation, einen Stoff auf chemischem Wege herzustellen, der bis dahin nur durch Lebewesen erzeugt werden konnte, so sind heute synthetisch herausfordernde, insbesondere biologisch aktive Strukturen zu Zielmolekülen der organischen Chemie geworden.¹ Studien der letzten 25 Jahre belegen, dass Naturstoffen und davon abgeleiteten Wirkstoffen eine eminent wichtige Rolle für Pharmazeutika zukommt.² Viele Substanzen mit wertvollen biologischen Eigenschaften weisen eine α -Aminoalkoholstruktur auf. Zentrales Element der vorliegenden Arbeit ist der stereoselektive Aufbau dieser Funktionalität, um so neue Zugangsmöglichkeiten zu den im Folgenden vorgestellten Naturstoffen und Naturstoffanaloga zu ermöglichen.

1. Heteroaromatisch substituierte Taxolanaloga

Ein Alkaloid hat in den letzten Jahrzehnten besonders die Aufmerksamkeit der Synthese-Chemiker auf sich gezogen: 1963 wurde erstmals die signifikante Cytotoxizität und antileukämische Wirkung eines aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) (Abbildung 1) gewonnen Extraktes entdeckt.



(*taxus brevifolia*)



1

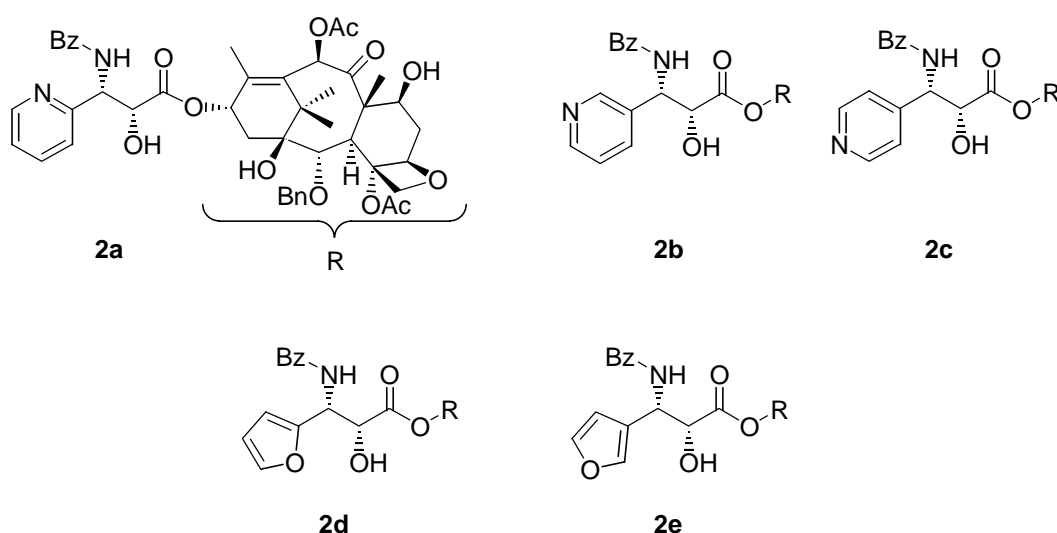
Abbildung 1: Stamm der pazifischen Eibe

Schema 1: Taxol (Paclitaxel) (1)

Als hauptsächlich aktive Substanz wurde 1971 Taxol (1) (Schema 1) erkannt.³ Dessen Wirksamkeit beruht auf einer irreversiblen Störung des Tubulin – Mikrotubuli Gleichgewichtes, so dass die Mitosereaktion innerhalb der Zellteilung nicht ablaufen kann und der

Zelltod eintritt.⁴ Seit zehn Jahren wird Taxol (**1**) zur Behandlung von Eierstock- und Brustkrebs, aber auch Lungenkrebs und malignen Melanomen eingesetzt.⁵

Da dieser Wirkstoff nur aus der Rinde der pazifischen Eibe gewonnen werden kann, ist die verfügbare Menge aus natürlicher Quelle limitiert, so dass nach synthetischen und halbsynthetischen Zugangsmöglichkeiten gesucht wurde. Die ersten beiden Totalsynthesen der komplexen Molekülstruktur von Taxol wurden nahezu zeitgleich im Jahre 1994 veröffentlicht.⁶ Größere Mengen von Taxol oder des semisynthetischen Analogons Taxotere, das 1996 Einzug in die Kliniken hielt, sind allerdings durch Kuppeln der C-13 Seitenkette mit 10-Deacetylbaccatin III zugänglich, das in relativ großer Konzentration in Eibennadeln vorkommt.⁵ Dieser Syntheseweg macht es besonders interessant, Taxol-Derivate mit Variationen dieser Seitenkette auf erhöhte Wirksamkeit zu testen. Vielversprechende Resultate liefern dabei heteroaromatisch substituierte 3'-Dephenyltaxole (Schema 2, Tabelle 1).⁷



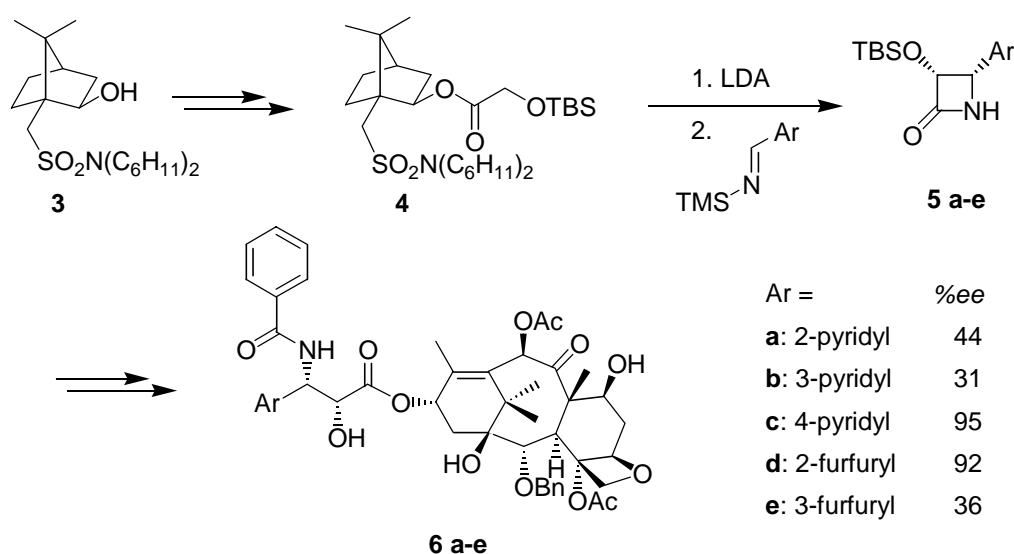
Schema 2: Heteroaromatisch substituierte Taxol-Derivate

Tabelle 1: Biologische Aktivität heteroaromatisch substituierter Taxol-Derivate im Vergleich zu Taxol

Nr	Verbindung	Mikrotubulus-Test	B16-Melanom-Test
		ED ₅₀ /ED ₅₀ (Taxol)	ED ₅₀ /ED ₅₀ (Taxol)
1	Taxol	1.0	1.0
2a	3'-Dephenyl-3'-(2-pyridyl)-taxol	0.7	0.8
2b	3'-Dephenyl-3'-(3-pyridyl)-taxol	0.5	27
2c	3'-Dephenyl-3'-(4-pyridyl)-taxol	0.4	1.3
2d	3'-Dephenyl-3'-(2-furyl)-taxol	0.9	0.3
2e	3'-Dephenyl-3'-(3-furyl)-taxol	0.9	3.3

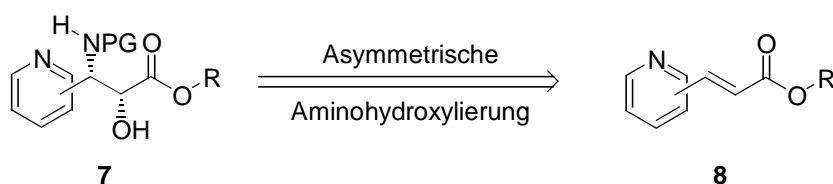
Sowohl im Mikrotubulus-Test, als auch im B16-Melanom-Test zeigt 3'-Dephenyl-3'-(2-pyridyl)-taxol (**2a**) eine verbesserte Wirkung. Die Wirksamkeit von Taxol wird von 3'-Dephenyl-3'-(3-pyridyl)-taxol (**2b**) und 3'-Dephenyl-3'-(4-pyridyl)-taxol (**2c**) zumindest im Mikrotubulus-Test übertroffen.

Hergestellt wurden diese Verbindungen von *Georg et al.*⁷ ausgehend vom *Oppholzer-Auxiliar* **3**, aus welchem durch Enolat-Imin-Cycloaddition β -Lactame **5** erzeugt werden, die anschließend benzyliert wurden (Schema 3).

**Schema 3:** Synthese heteroaryls substituierter Taxol-Derivate nach *Georg et al.*

Die Taxol-Derivate können nach Umsetzung mit dem Natriumsalz des 7-*O*-(Triethylsilyl)baccatin III in Gesamtausbeuten zwischen 20 % und 40 % erhalten werden. Es gelingt mit dieser Synthese Enantiomerenüberschüsse zwischen 31 %*ee* (3'-Dephenyl-3'-(3-pyridyl)taxol) und 95 %*ee* (3'-Dephenyl-3'-(4-pyridyl)taxol) zu erzeugen.

In der Synthese anderer α -Hydroxy- β -Aminosäuren zur Verwendung als Taxotere-Seitenkette⁸ und zur Darstellung der Seitenkette des Taxols⁹ selbst, macht man sich die *Asymmetrische Aminohydroxylierung* nach Sharpless zunutze.

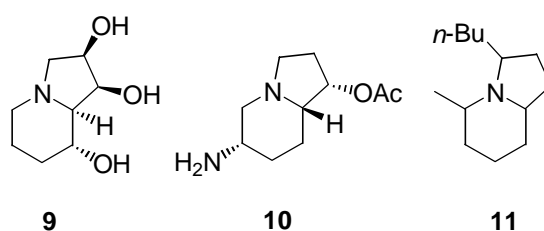


Schema 4: Synthese-Strategie zur Darstellung Pyridinyl-substituierter α -Hydroxy- β -Amino-carbonsäureester **7**

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, inwieweit der Schlüsselschritt der *Asymmetrische Aminohydroxylierung*, auch unter Verwendung neuer Stickstoffquellen, auf Pyridinylacrylate **8** angewendet werden kann (Schema 4), um so die Länge des Syntheseweges zu verkürzen und die Enantioselektivitäten zu verbessern.

2. Indolizidin-Alkaloide

Durch entsprechende Funktionalisierung können Pyridinylacrylate **8** auch den Zugang zu einer weiteren interessanten Naturstoffklasse ermöglichen. Mit neuartigen polymergebundenen Synthesestrategien zur Herstellung von Lentiginosin (**12**) (Schema 6), einem Vertreter der Klasse der Indolizidin-Alkaloide (Schema 5), beschäftigt sich der zweite Teil dieser Arbeit.

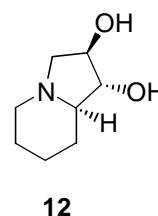


Schema 5: Indolizidin-Alkaloide (-)-Swainsonin (**9**), Slaframin (**10**), 3-Butyl-5-methylindolizidin (**11**)

Indolizidin-Alkaloide finden sich mit unterschiedlichen Varianten ihres Substitutionsmusters in der Natur: Verschiedene *Astragalus* (Tragant) und *Oxytropis* (Spitzkiel) Arten enthalten (-)-Swainsonin (**9**), einen antineoplastisch wirksamen *D*-Mannosidase-Inhibitor. Bei Slaframin (**10**) handelt es sich um einen Muscarinrezeptoragonisten.¹⁰ Als ein Ameisenpheromon wurde 3-Butyl-5-methylindolizidin (**11**) identifiziert.



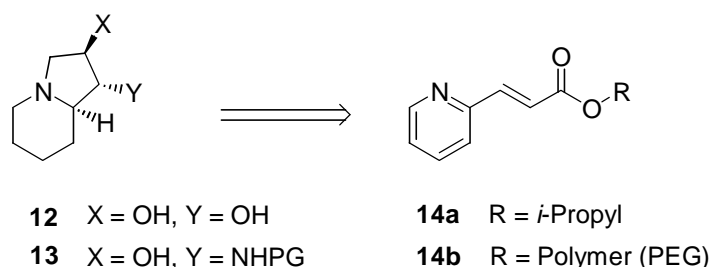
Abbildung 2: *Astragalus lentiginosus*



Schema 6: (-)-Lentiginosin (**12**)

Ein äußerst interessantes Syntheseziel stellt (-)-Lentiginosin (**12**) dar, das aus *Astragalus lentiginosus* (Abbildung 2) isoliert werden kann. Diese Verbindung ist als Glycosidase-Inhibitor biologisch aktiv. Da Glycosidasen Schlüssel-Enzyme in der Biosynthese von Glycoproteinen sind, stellen deren Inhibitoren potentielle Kandidaten für entzündungshemmende, antibakterielle, antivirale, antidiabetische oder Antitumor-Wirkstoffe dar.¹¹

D. Raatz konnte im Rahmen seiner Dissertation zeigen,¹² dass ein Zugang zu (-)-Lentiginosin (**12**) ausgehend von achiralen Pyridinylacrylaten **14a** (R = *i*-Propyl) möglich ist (Schema 7). Die Einführung der Alkoholfunktionen erfolgte über eine *Asymmetrische Dihydroxylierung* nach Sharpless. In einer analogen Sequenz ist auch der Aufbau von entsprechenden Aminoderivaten **13** durch *Asymmetrische Aminohydroxylierung* denkbar.

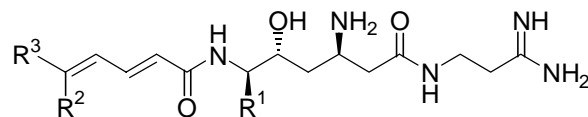


Schema 7: Retrosynthetische Analyse von (-)-Lentiginosin (**12**) und dessen *N*-Derivaten **13**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit diese Synthesesequenz auch polymergebunden - über Polyethylenglycolderivate **14b** - durchgeführt werden kann. Dies würde eine Möglichkeit schaffen, die chirale Information bei der Einführung der Alkoholgruppen als Diversifizierungsschritt für den etwaigen Aufbau von Substanz-Bibliotheken zu nutzen.

3. Negamycin und Sperabillin: Pseudo-Peptid-Antibiotika

Antibiotika-resistente Bakterienstämme stellen die Medizin vor immer neue Aufgaben. 1986 wurden aus Filtraten von *Pseudomonas fluorescens*-Kulturen neuartige Verbindungen **15** mit antibiotischer Wirkung isoliert (Schema 8).



Sperabillin

	R ¹	R ²	R ³
A	H	CH ₃	H
B	CH ₃	CH ₃	H
C	H	H	CH ₃
D	CH ₃	H	CH ₃

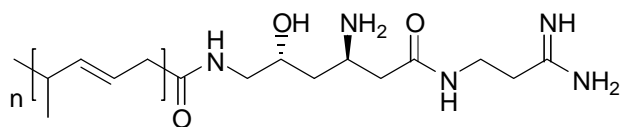
Abbildung 3: *Pseudomonas fluorescens*

Schema 8: Strukturen der Pseudo-Peptid-Antibiotika Sperabillin A-D **15**

1991 wurde von Natsuguri *et al.* die Totalsynthese von Sperabillin D veröffentlicht.¹³ Über Peptidbindungen ist eine 2,4-Hexadiencarbonsäure mit dem *N*-Terminus und 3-Aminopropanamidin mit dem *C*-Terminus des zentralen Strukturelements, einer 3,6-Diamino-5-hydroxy-hexancarbonsäure, verbunden.

Sperabilline **15** sind sowohl gegen *Gram*-positive als auch *Gram*-negative Bakterien, die auch Antibiotika resistente Stämme einschließen, aktiv. Dabei zeigen Sperabillin B und D, eine höhere Aktivität als Sperabillin A und C ohne Methylgruppe. Sperabillin A und B, die eine *cis*-Konfiguration in der Seitenkette aufweisen, erweisen sich wirksamer als die entsprechenden *trans*-Verbindungen. Die Wirkung von Sperabillin äußert sich in einer Inhibierung der DNA-, RNA-, Protein- und Peptidoglycan-Synthese. Es wird davon ausgegangen, dass eine elektrostatische Wechselwirkung mit der Zellmembran des Bakteriums eintritt und somit die Membranfunktion beeinträchtigt wird.¹⁴

Interessante Eigenschaften weist auch polymeres Sperabillin A **16** auf (Schema 9). Neben Einflüssen auf die Proliferation von HUVE-Zellen konnte eine Aktivität gegen verschiedene Krebs-Zell-Linien beobachtet werden. Gegen B 16-Melanome zeigte diese Verbindung *in vivo* ihre Wirksamkeit.¹⁵



Sperabillin A-Polymer **16**

Schema 9: Sperabillin A-Polymer **16** mit Anti-Tumor-Aktivität

Das zentrale Element der Sperabillinstruktur, die hochfunktionalisierte β -Aminosäure **18**, findet sich wieder in einem ungewöhnlichen Hydrazid-Antibiotikum Negamycin **17** (Schema 10).

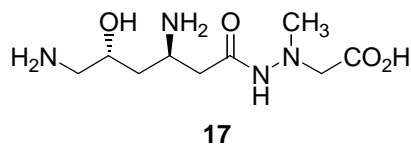
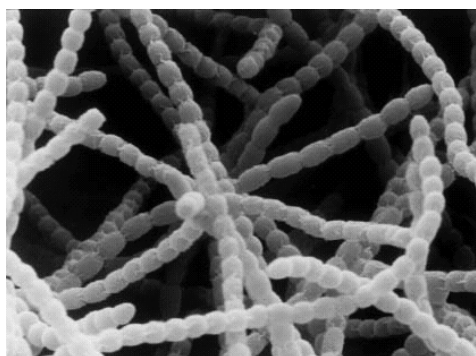


Abbildung 4: *Streptomyces*

Schema 10: (+)-Negamycin (**17**)

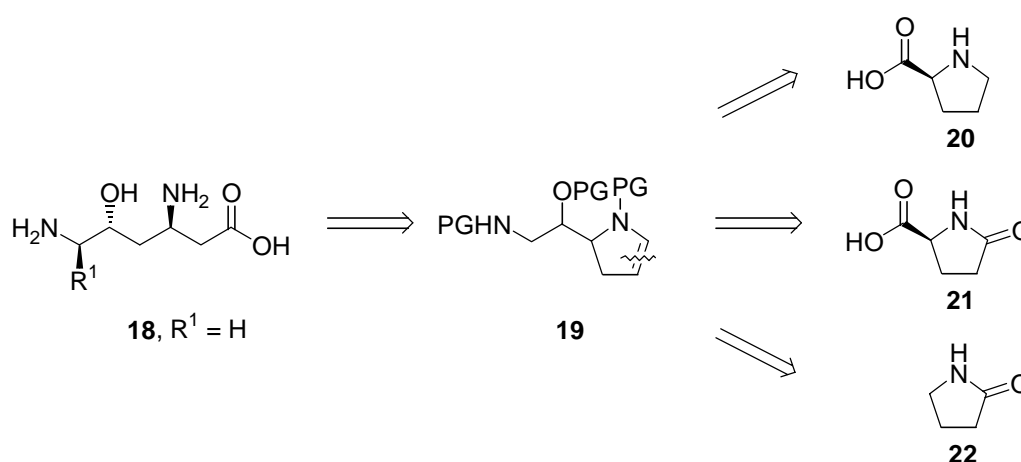
(+)-Negamycin (**17**) wurde aus einem sehr nahe mit *Streptomyces purpeofuscus* verwandtem Stamm isoliert.¹⁶ Die Produktion antibiotisch wirksamer Substanzen durch *Streptomyces* (Abbildung 4) machen sich sogar Blattschneiderameisen zunutze. Durch diese Bakterien werden die von ihnen als Nahrungsquelle angelegten Pilzkulturen vor Parasitenbefall geschützt.¹⁷

Ähnlich wie Streptomycin, Neomycin und Kanamycin, die allerdings alle aminoglycosidische Strukturen aufweisen, inhibiert Negamycin *in vivo* und *in vitro* die Protein-Synthese und verursacht einen Abnahme des Einbaus von Adenin in die RNA.¹⁸ Die Bindungsstellen auf

der 30 S-ribosomalen Untereinheit sind allerdings nicht mit denen der aminoglycosidischen Antibiotika identisch, so dass keine Kreuz-Resistenzen auftreten.¹⁹

Seit der ersten Totalsynthese, ausgehend von *D*-Galacturonsäure,²⁰ wurden einige Anstrengungen unternommen diesen Naturstoff auf verschiedene Weisen zu synthetisieren.²¹

Ziel dieser Arbeit war es, einen einfachen und effizienten Zugang zu der zentralen β,ϵ -Diamino- δ -hydroxy-carbonsäure **18** in Sperabillin und Negamycin (Schema 11) zu entwickeln.



Schema 11: Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese der zentralen Aminosäure **18** in Sperabillin und Negamycin

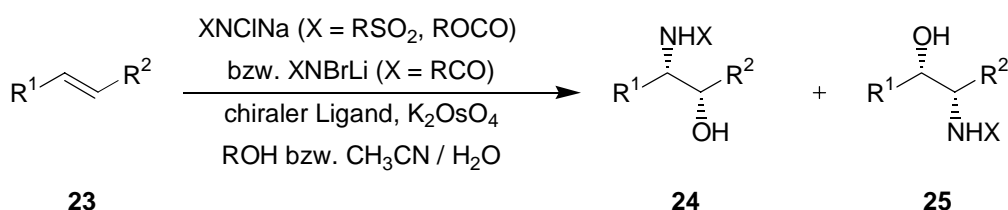
Es wurde untersucht in wie weit die Zielstruktur **18**, ausgehend von einfachen fünfgliedrigen *N*-Heterocyclen wie *L*-Prolin (**20**), *L*-Oxoprolin (**21**) oder Pyrrolidon (**22**), erzeugt werden kann. Die β -Aminosäure-Einheit wird durch oxidative Spaltung der Doppelbindung in **19** erzeugt. Zum Aufbau der Aminoalkoholfunktion wurde sowohl die *Asymmetrische Aminohydroxylierung* als auch die Addition von Nitromethan an die homologen β -Aminosäuren von Prolin bzw. Oxoprolin untersucht.

B. Hauptteil

1. *Asymmetrische Aminohydroxylierung* – Methode zur Darstellung von Taxol-Seitenkettenanaloga

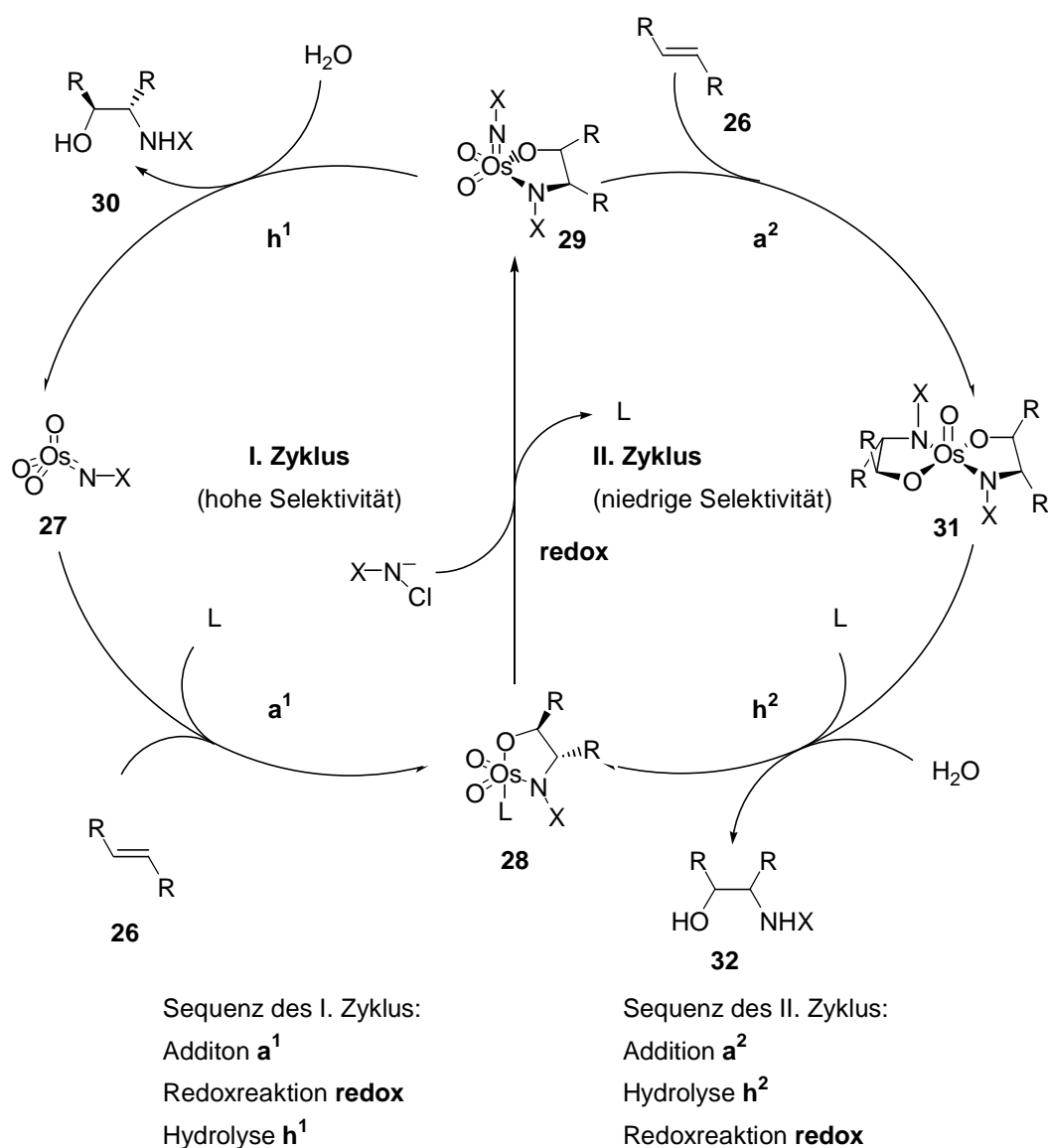
1.1 Allgemeines zur *Asymmetrischen Aminohydroxylierung*

Ausgehend von Alkenen kann mit Hilfe der von *Sharpless* entwickelten *Asymmetrischen Aminohydroxylierung* (AA) stereoselektiv in einem Schritt eine α -Aminoalkohol-Funktion erzeugt werden (Schema 12). 1980 wurde erstmals eine stöchiometrisch verlaufende Variante der Reaktion von Olefinen zu α -Aminoalkoholen in Gegenwart von Osmiumtetroxid und einem chiralen Liganden in einem Bericht über die *Asymmetrische Dihydroxylierung* (AD) in einer Fußnote erwähnt.²² Im Jahre 1996 wurde dann von *Sharpless* eine katalytische Variante dieser mechanistisch eng mit der AD verwandten Reaktion veröffentlicht.²³



Schema 12: Darstellung von α -Aminoalkoholen aus Alkenen durch *Asymmetrische Aminohydroxylierung*

Die gleichzeitige Einführung einer Alkohol- und einer Aminofunktion bringt neben der Problematik der Stereoselektivität auch noch das Problem der Regioselektivität mit sich. So sind bei Verwendung eines unsymmetrischen Alkens **23** sowohl die Aminoalkohole **24** als auch **25** prinzipiell mögliche Reaktionsprodukte. Die Selektivitäten dieser Reaktion hängen von vielen Faktoren ab. Einfluss nehmen sowohl der eingesetzte chirale Ligand, die Stickstoffquelle, das Lösungsmittel und nicht zuletzt das Substrat selbst. Um zu verstehen wie diese Faktoren zusammen spielen, wird im nächsten Schema der postulierte Mechanismus der AA vorgestellt.²⁴

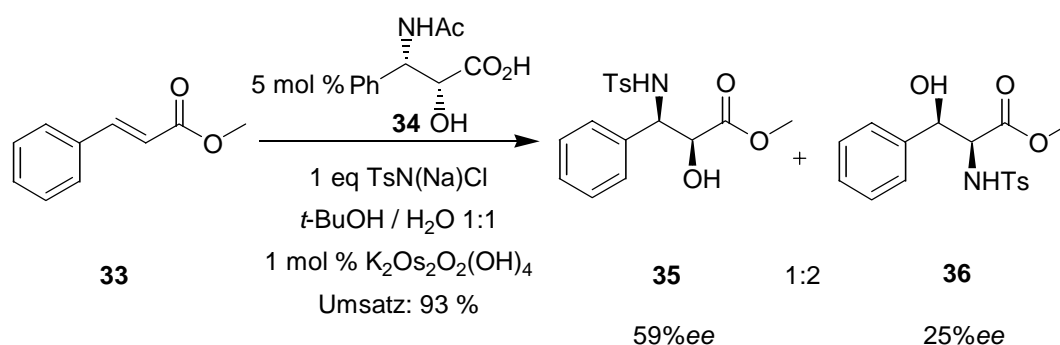


Schema 13: Postulierter Mechanismus der *Asymmetrischen Aminohydroxylierung* nach *Sharpless*

Es wird angenommen, dass wie bei der AD zwei konkurrierende Katalysezyklen vorliegen. Im ersten Zyklus wird zunächst das Substrat **26** an den Osmium(VIII)-Komplex **27** addiert, so dass ein Osmium(VI)-azaglycolat-Komplex **28** gebildet wird. Unter Abspaltung des chiralen Liganden wird dieser mit der Stickstoffquelle zu einem Dioxoimido-osmium(VIII)-azaglycolat-Komplex **29** umgesetzt (**redox**). Auf dieser Stufe entscheidet sich, ob der Wiedereintritt in den I. Zyklus durch Hydrolyse (h^1) stattfindet und so das Produkt **30** freigesetzt wird, oder ob ein zweites Substratmolekül **26** addiert wird und so der II. Zyklus eingeleitet wird. Im allgemeinen macht man sich den ersten Katalysezyklus zunutze und

versucht den zweiten Zyklus soweit wie möglich zu unterdrücken, da in diesem der chirale Ligand nicht eingreift und so nur geringe Enantioselektivitäten erzielt werden können.

Jüngst veröffentlichte Ergebnisse²⁵ versuchen allerdings, sich eben dieses zweiten Katalysezyklus zu bedienen. Hierzu ist der Einsatz von chiralen Liganden nötig, die es ermöglichen, die Stereochemie im Oxidations-Schritt (**a**²) zu kontrollieren und die Hydrolyse (**h**²) gewährleisten. Bisher wurden als Liganden α -Hydroxy- β -aminocarbonsäuren **34** bzw. α -Amino- β -hydroxycarbonsäuren eingesetzt. Es konnte so ein Enantiomerenüberschuss von bis zu 59 %*ee* im Falle von Zimtsäuremethylester bei 93 % Umsatz und einem Regioisomerenverhältnis von 1:2 (**35**:**36**) erzielt werden (Schema 14).



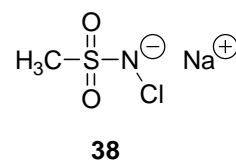
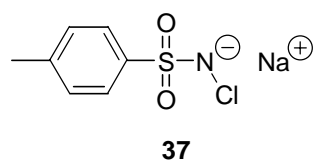
Schema 14: Aminohydroxylierung unter Nutzung des II. Zyklus

Diese neue Variante der AA besitzt noch ein großes Entwicklungspotential. Im Folgenden werden aber primär Reaktionen behandelt, die über den ersten Katalysezyklus ablaufen.

Der Eintritt in den II. Zyklus wird unterdrückt durch alle Ereignisse, die die hydrolytische Freisetzung des Azaglykolates **30** aus der Osmiumzwischenstufe **29** begünstigen. Die Wahl des Lösungsmittels ist daher von großer Wichtigkeit. Im Allgemeinen wird in 1:1 Mischungen von Wasser und Alkoholen, oder aber Acetonitril gearbeitet. Arbeitet man in zu konzentrierten Lösungen wird als Nebenreaktion häufig die Diolbildung beobachtet.²⁶ Durch Wählen der richtigen Verdünnung, Arbeiten bei 0 °C anstatt RT, aber auch durch Erhöhung des Anteiles an organischem Lösungsmittel kann eine verbesserte Chemoselektivität erzielt werden.²⁷

Die Geschwindigkeit der hydrolytischen Freisetzung des Azaglykolats **30** wird auch durch die Eigenschaften der Stickstoffquelle beeinflusst. Man nimmt an, dass kleine Substituenten im Übergangszustand des irreversiblen Schrittes **a**¹ eine bessere Anpassung des Ensembles in die Bindungstasche des Katalysators ermöglichen, große und hydrophobe Reste am Stickstoff

dagegen verlangsamen wirken. Dies gilt z.B. auch für die erste entwickelte Variante der AA mit Sulfonamiden als *N*-Quelle (Schema 15).

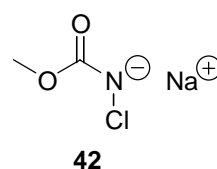
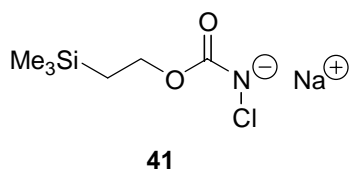
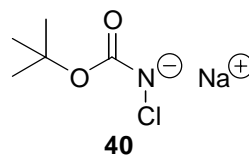
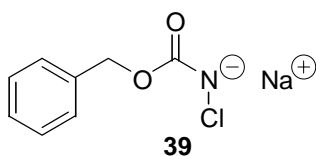


Schema 15: Chloramin-T **37** und Chloramin-M **38** als Stickstoffquellen der AA

Durch die Verwendung des von Methansulfonamid abgeleiteten Salzes **38** als Stickstoffquelle gelang es im Vergleich zu Chloramin-T **37**, sowohl die Reaktionszeiten zu verkürzen, als auch die Enantio- und Regioselektivitäten zu steigern.²⁴

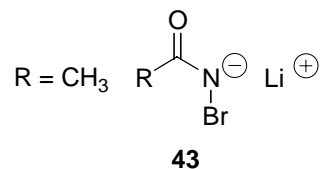
Diese erste Variante der AA hat mehrere Nachteile. Erstens ist die Tosyl-Schutzgruppe durch die relativ harschen Bedingungen, die zu ihrer Entfernung notwendig sind, für viele Syntheseprobleme nicht geeignet und zweitens ist die Substrat-Palette der Olefine, die damit zu Aminoalkoholen umgesetzt werden können, relativ klein. Als besonders geeignet für diese Variante zeigten sich Zimtsäureester und Fumarate.

Erst durch die Entwicklung der Carbamat-Variante^{28,29} konnten auch Styrole, Vinylaromaten und Cyclohexen durch die AA funktionalisiert werden. Die für die Reaktion notwendigen Chloraminsalze **39-42** werden *in situ* aus dem entsprechendem Carbamat, *t*-Butylhypochlorit und Natronlauge hergestellt (Schema 16).



Schema 16: Stickstoffquellen der Carbamat-Variante der AA

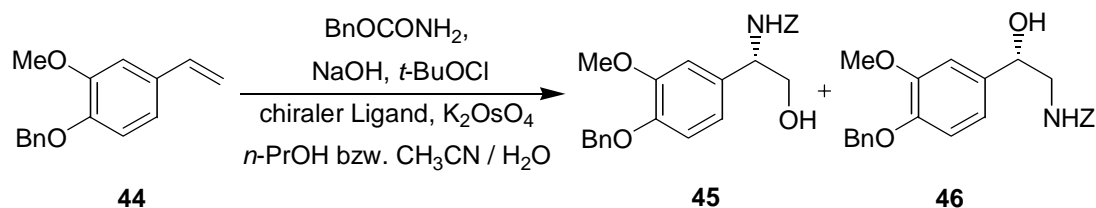
Im Jahre 1997 wurde von *Sharpless* das erste Beispiel für eine AA mit Amiden als Stickstoffquelle veröffentlicht.³⁰ Mit *N*-Bromacetamid **43** ($R = \text{CH}_3$) wurden sowohl Zimtsäurederivate, terminale Olefine als auch *trans*-Stilben erfolgreich umgesetzt.



Schema 17: *N*-Bromamide als Stickstoffquellen für die AA

Um eine etwaige *Hofmann*-Umlagerung zu vermeiden, wie sie bei Alkalimetallsalzen von *N*-Chlorcarboxamiden auftreten, wird bei dieser Variante der AA mit *N*-Bromderivaten gearbeitet und die Reaktionstemperatur auf 4 °C eingestellt. Ein großer Vorteil ist, dass meist äquimolare Mengen des Stickstoffdonors genügen. Dies vereinfacht die Aufarbeitung im Vergleich zur Carbamat-Methode, bei der bis zu 3.1 eq der Stickstoffquelle eingesetzt werden müssen, stark. Auf die Anwendung anderer primäre Amide³¹ in der AA wird in Kapitel B.1.4 näher eingegangen.

Im Allgemeinen wird die Stickstoffgruppe vorzugsweise an dem C-Atom addiert, das weiter von dem am elektronenziehendsten Substituenten entfernt liegt. Setzt man Styrolerivate ein, erhält man normalerweise das benzylichsche Amin als Hauptprodukt. Diese Regioselektivität kann allerdings, wie das folgende Beispiel (Schema 18, Tabelle 2) zeigt, durch geeignete Wahl des chiralen Liganden und des Lösungsmittels gezielt umgekehrt werden.



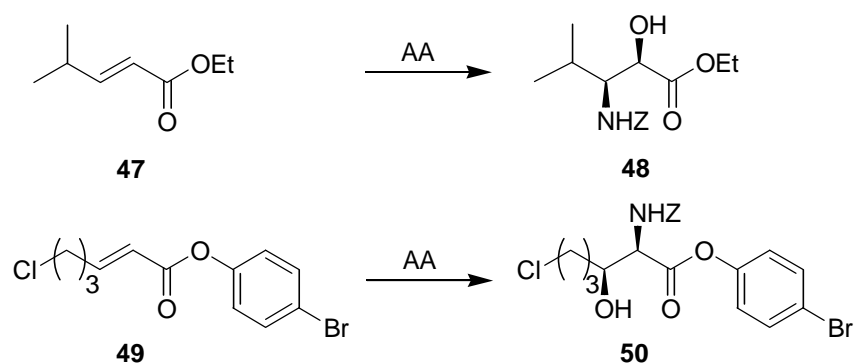
Schema 18: Lenkung der Regiochemie durch Wahl des Liganden und des Lösungsmittels

Tabelle 2: Lenkung der Regiochemie durch Wahl des Liganden und des Lösungsmittels

Nr	Ligand	Lösungsmittel	45:46
1	(DHQ) ₂ PHAL	<i>n</i> -PrOH/H ₂ O	77:23
2	(DHQ) ₂ AQN	<i>n</i> -PrOH/H ₂ O	33:66
3	(DHQ) ₂ AQN	CH ₃ CN/H ₂ O	20:80

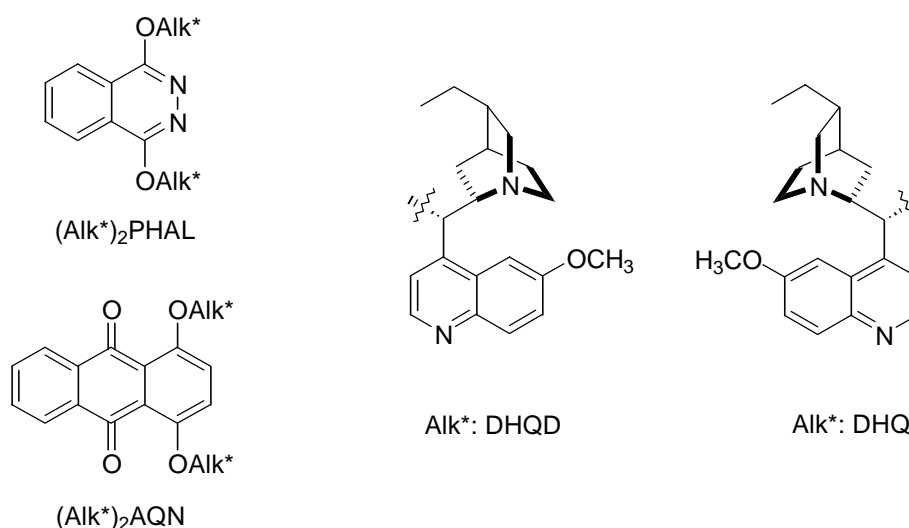
Setzt man das Styrol-Derivat **44** (Schema 18) mit Benzylcarbammat **39** als Stickstoffquelle mit (DHQ)₂PHAL als Liganden in *n*-Propanol/Wasser um, so entstehen die beiden regioisomeren Produkte **45** und **46** in einem Verhältnis von 77:23 (Tabelle 2). Wird eine Acetonitril/Wasser Mischung als Reaktionsmedium benutzt, verschiebt sich das Verhältnis nach 33:66 zugunsten des endständigen Amins **46**. Noch höher wird der Anteil dieses Produktes durch Einsatz von (DHQ)₂AQN als chiraalem Liganden. So entstehen **45** und **46** im Verhältnis 20:80.³² Die Umkehrung der Regioselektivität durch Einsatz des AQN-Liganden anstelle des PHAL-Liganden lässt sich auch an anderen Substraten, z. B. an Zimtsäureestern³³ beobachten.

Untersuchungen der Gruppe von Panek³⁴ zeigen, dass eine generelle Übertragung dieser Resultate auf aliphatische Systeme nicht möglich ist. Der Umsatz von **47** (Schema 19) liefert mit der Benzylcarbammat-Methode unter Einsatz von (DHQ)₂AQN in 70 % Ausbeute und 83 %*ee* nur den β -Aminosäureester **48**. Hingegen wird bei Verwendung des *p*-Bromarylesters **49** eine Verschiebung der Regioselektivität zugunsten des α -Amino- β -hydroxy-esters **50** (82 %*ee*) im Verhältnis 20:1 beobachtet.

**Schema 19:** Substrate zur Untersuchung des Einflusses der Substituenten auf die Regioselektivität

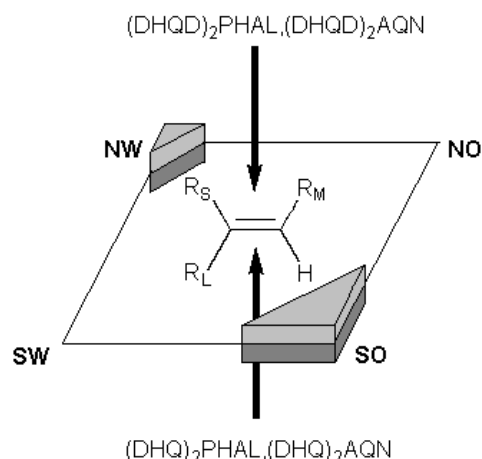
Korrespondierende Ergebnisse wurden von *Han et al.* veröffentlicht.³⁵ Hier wurde (DHQD)₂PHAL als chiraler Ligand und *N*-Bromacetamid **43** (R = CH₃) als Stickstoffquelle eingesetzt. In Abhängigkeit des Substituentenmusters an α,β -ungesättigten Estern konnten vollkommen inverse Regioselektivitäten erzielt werden. Es wird angenommen, dass sowohl sterische Effekte, als auch Aryl-Aryl-Wechselwirkungen, die zwischen aromatisch substituierten Substraten und dem Ligand-Metall-Komplex auftreten können, verantwortlich sind für die Orientierung des Acrylates bei Anlagerung an den Komplex. Neue Untersuchungen zeigen, dass den elektronischen Eigenschaften und dem Dipolmoment der aromatischen Substituenten ebenfalls eine entscheidende Rolle für die Regioselektivität zukommt.³⁶

Neben der Regioselektivität muss auch die Enantioselektivität kontrolliert werden. Die beobachtete Enantioselektivität der AA hängt vor allem von den eingesetzten chiralen Liganden ab. Als klassische chirale Liganden in der AA werden hauptsächlich (DHQ)₂PHAL bzw. (DHQD)₂PHAL und (DHQ)₂AQN bzw. (DHQD)₂AQN verwendet, die ausgehend von den Pflanzenalkaloiden Chinin und Chinidin synthetisierbar sind (Schema 20). Auch der Einsatz von DHQ-IND und (DHQD)₂PYR wurde von *Davey et al.*, allerdings ohne Angabe von Enantioselektivitäten, beschrieben.³⁷



Schema 20: In der AA bevorzugt benutzte chirale Liganden

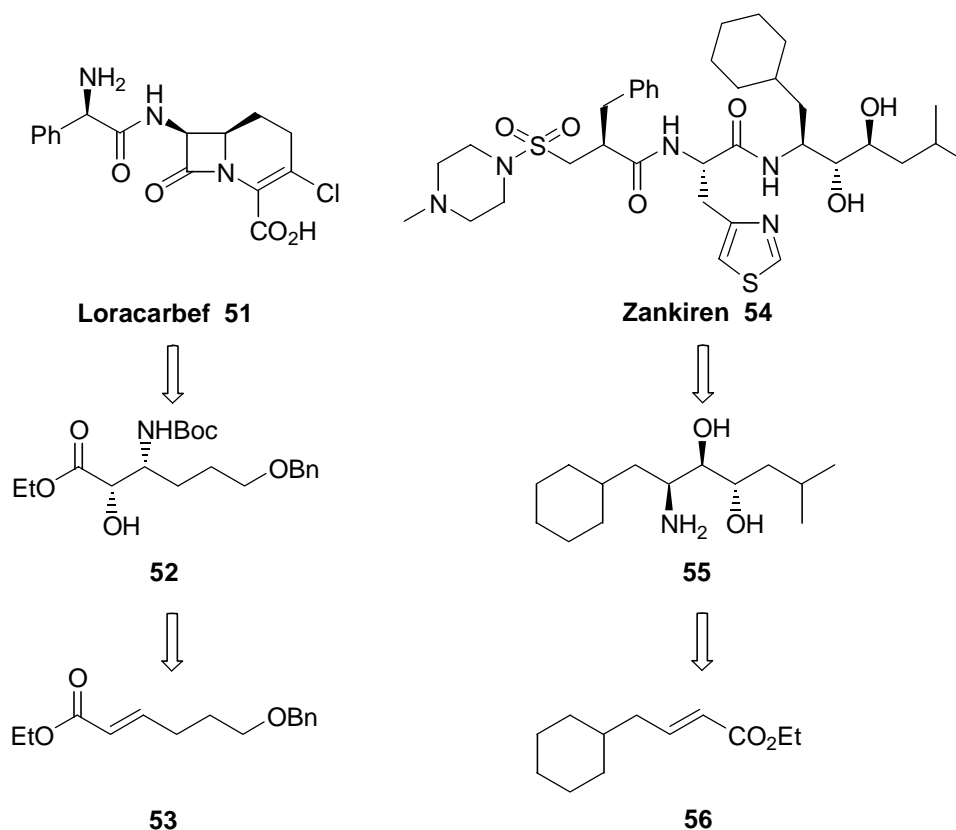
Die beiden Pseudoenantiomere (DHQ)₂R bzw. (DHQD)₂R liefern, analog zu ihrem Einsatz für die AD, die entgegengesetzten Enantiomere des Aminohydroxylierungsproduktes. Eine Vorhersage dieser Selektivität lässt sich nach folgendem Schema treffen (Schema 21):²⁷



Schema 21: Merkschema zur Vorhersage der Lenkung des Angriffs durch die chiralen Liganden

Das Modell gibt stark vereinfacht die sterischen Ansprüche wieder, die für die Orientierung des Substrates bei Anlagerung an den Katalysator zum Tragen kommen. Sterische Barrieren erschweren es großen Resten im NW sowie im SO des Quadranten, sich anzulagern. Die SW-Ecke dagegen ist besonders gut geeignet, große aliphatische Reste oder flache aromatische Systeme aufzunehmen. Das Substrat wird sich entsprechend ausrichten und wird von oben angegriffen, wenn (DHQD)-Derivate als chirale Liganden eingesetzt werden. Bei der Verwendung von (DHQ)-Derivaten hingegen erfolgt der Angriff von unten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich mit Hilfe der AA mittlerweile durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen und des Substrates gezielt regio- und stereoselektiv Aminoalkohole aufbauen lassen. Dies macht man sich auch für den Aufbau komplexer Strukturen zu nutze. Einige Beispiele, in denen die AA für die Naturstoffsynthese genutzt wird, werden im folgenden vorgestellt (Schema 22):

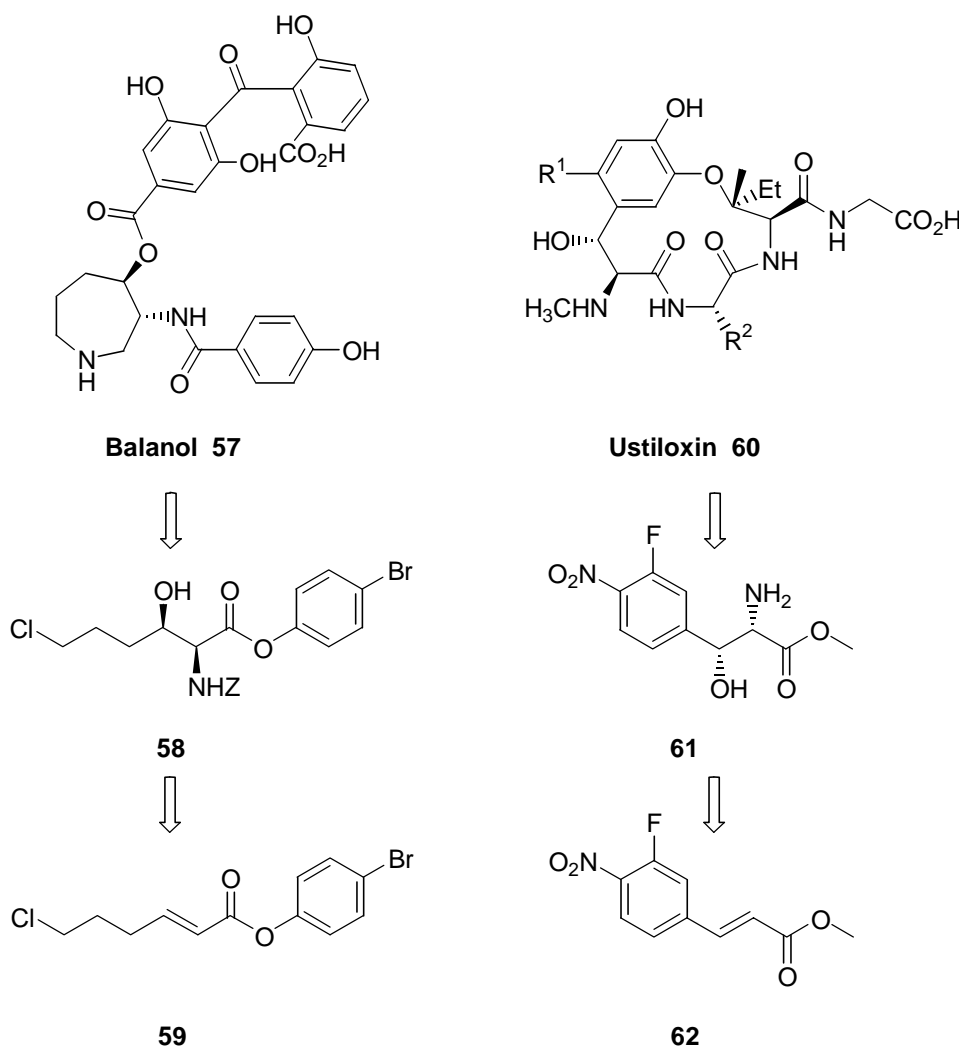


Schema 22: AA als Schlüsselschritt in der Naturstoffsynthese

So wurde von *Lee et al.* eine formale Totalsynthese von Lorcarabef (**51**), ein bereits auf dem Markt befindliches Carbacepheme-Antibiotikum, beschrieben. Der Schlüsselschritt hierzu ist die Aminohydroxylierung von **53** mit *t*-Butylcarbamat **40** als Stickstoffquelle. Mit (DHQD)₂PHAL in *n*-Propanol/Wasser konnte mit einer Regioselektivität von 13:1 der β -Aminosäureester **52** in 89 %*ee* gewonnen werden.³⁸

Ein einfacher Zugang zum sogenannten *Abbott*-Amino-diol **55**, Teilstruktur von Zankiren (**54**), war Gegenstand der Untersuchungen von *Chandrasekhar et al.* Dieses wurde mit Hilfe der Tosyl-Variante der AA unter Verwendung von (DHQ)₂PHAL ausgehend von **56** dargestellt. Das Aminohydroxylierungsprodukt von **56** wurde mit (89 %*ee*) in 65 % Ausbeute erhalten. Nach Entfernen der Tosylgruppe wurde die Aminoalkoholeinheit als *N,O*-Acetal geschützt, der Ester reduziert und in einer *Grignard*-Reaktion mit Isobutylmagnesiumbromid schließlich zu **55** umgesetzt.³⁹

War in den beiden vorangegangenen Beispielen ein β -Aminosäureester erzeugt worden, so ist in den beiden folgenden Synthesen (Schema 23) die Generierung eines α -Aminosäureesters Ziel der Untersuchungen.



Schema 23: AA als Schlüsselschritt in der Naturstoffsynthese

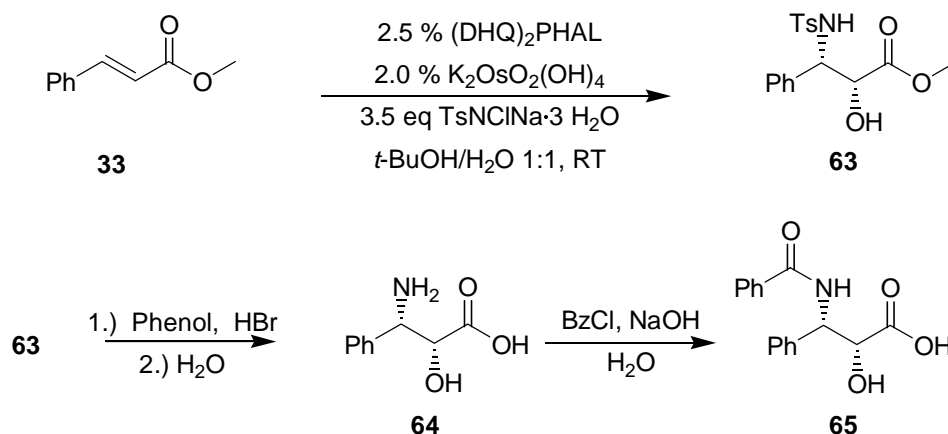
Die zentrale Azepin-Gruppierung in Balanol (**57**), einem Inhibitor der menschlichen Protein-Kinase C (PKC), wurde durch die Funktionalisierung von 6-Chloro-hex-2-ensäure-4-bromophenylester mit Hilfe der AA generiert. Durch Einsatz von (DHQD)₂AQN und durch Wahl des *p*-Brom-substituierten Arylesters **59** erhielt man den α -Aminosäureester **58** in 82 % *ee* mit einer Regioselektivität von 20:1. Nach Umwandlung zum (2*S*,3*R*)-Hydroxylysin erfolgte die Cyclisierung zum Lactam. Nach Reduktion mit BH₃ erhielt man das Aminoalkohol tragende Azepinfragment des Balanols.⁴⁰

Die dirigierende Wirkung des AQN-Liganden wurde ebenfalls von *Park et al.* genutzt. β -Hydroxyphenylalanin-Derivate **61** wurden so durch AA von **62** erzeugt. Die Retrosynthese von Ustiloxin (**48**) zeigt, dass durch Peptidkupplung mit dem C-Terminus und durch Knüpfung einer Alkyl-Aryl-Etherbindung am Phenylring der Aufbau dieser Verbindungsklasse ausgehend von **61** möglich sein sollte.⁴¹

Diese Beispiele verdeutlichen, dass die von *Sharpless* entwickelte *Asymmetrische Aminohydroxylierung* eine vielseitig anzuwendende und effektive Methode ist, regio- und stereoselektiv Aminoalkohole aus Alkenen zu gewinnen. Damit wird die AA auch in Zukunft eine wichtige Rolle im Repertoire der organischen Synthesemethoden spielen.

1.2 Zielsetzung

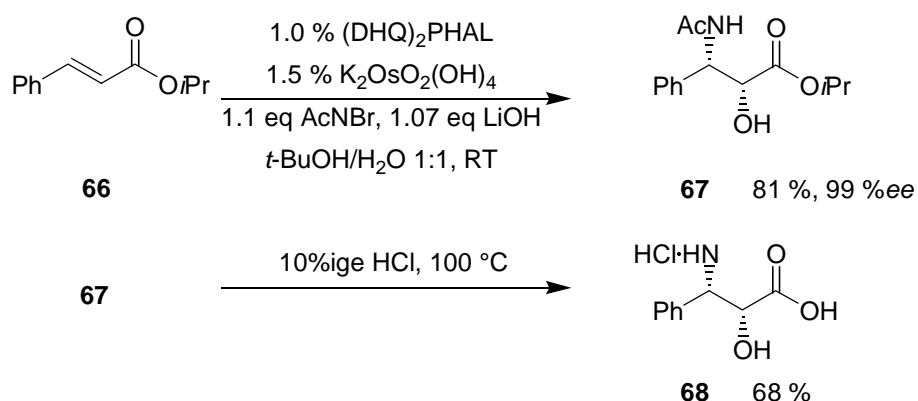
Die von *Sharpless* entwickelte Methode der AA bietet einen einfachen Weg zur Darstellung der Taxolseitenkette **65** (Schema 24).



Schema 24: Darstellung der Taxolseitenkette **65** mit Hilfe der Sulfonamid-Variante der AA

1996 veröffentlichten *Sharpless* und *Li* die Aminohydroxylierung von Zimtsäuremethylester (**33**) mit Hilfe der Sulfonamid-Variante der AA. Anschließend wurde die Tosylgruppe mit HBr entfernt und durch Umsetzung von **64** mit Benzoylchlorid die gewünschte Schutzgruppe in **65** erzeugt.⁴²

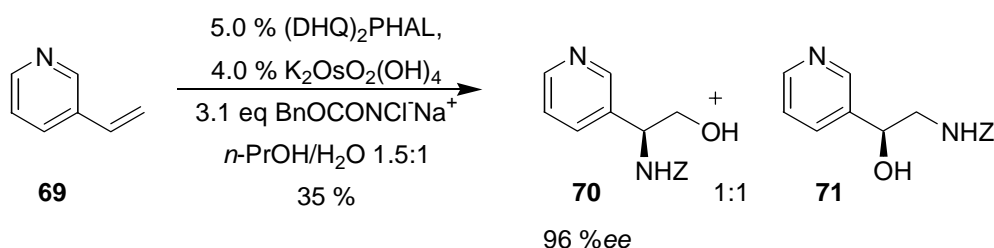
Auch die Aminohydroxylierung mit *N*-Bromacetamid **43** (R = CH₃) von Zimtsäureisopropylester (**66**) kann genutzt werden, um die Taxolseitenkette darzustellen (Schema 25).



Schema 25: Darstellung der Taxolseitenkette durch AA mit *N*-Bromacetamid als Stickstoffquelle

Mit dieser Methode gelingt es, den Aminoalkohol **67** in 81 % Ausbeute und 99 %*ee* zu erzeugen. Durch Behandlung mit Salzsäure wird anschließend sowohl der Ester gespalten, als auch die Aminofunktion zu **68** entschützt.³⁰

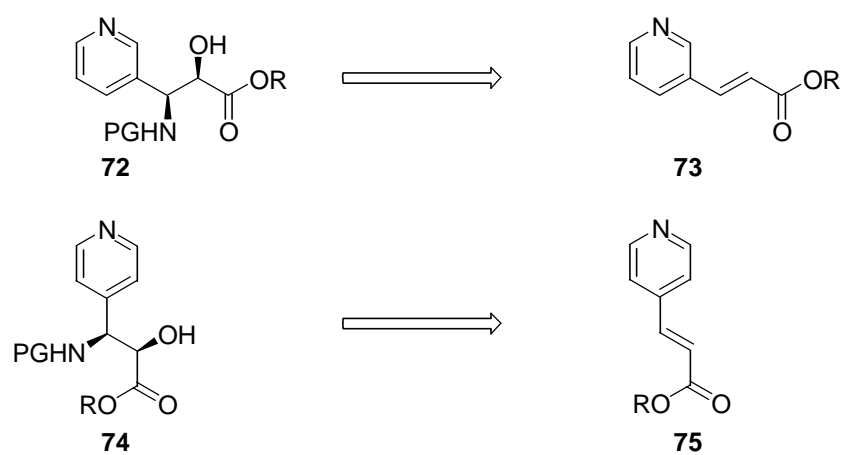
Über die Anwendung der AA auf heteroaromatisch substituierte Systeme ist bisher in der Literatur nur von wenigen Beispielen berichtet worden. Es existieren Arbeiten von *O'Doherty*, die sich erfolgreich mit der AA von Vinylfuran beschäftigen.⁴³ Im Jahre 2000 veröffentlichten *Zhang et al.* Untersuchungen von Furyl- und Thienylacrylaten als Edukte für die AA.⁴⁴ Stickstoffhaltige Substrate für die AA, sind außer an denen in unserem Arbeitskreis untersuchten Systemen, selten in der Literatur beschrieben. Lediglich 3-Vinylpyridin **69** wurde mit der Benzylcarbamat-Methode zu den Aminoalkoholen **70** und **71** umgesetzt (Schema 26).



Schema 26: Asymmetrische Aminohydroxylierung von 3-Vinylpyridin (**4**)

Es gelingt die Produkte **70** und **71** in einem Regioisomerenverhältnis von 1:1 in 35 % Ausbeute (bei 80 % Umsatz) zu erhalten. Für **70** wurde ein Enantiomerenüberschuss von 96 %*ee* bestimmt.⁴⁵

Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, inwieweit Pyridinylacrylate **73** und **75** geeignete Substrate für die *Asymmetrische Aminohydroxylierung* sind, um so neue effiziente Zugangsmöglichkeiten zu Pyridinyl-substituierten C13-Taxolseitenkettenvorläufern **72** und **74** zu eröffnen (Schema 27).

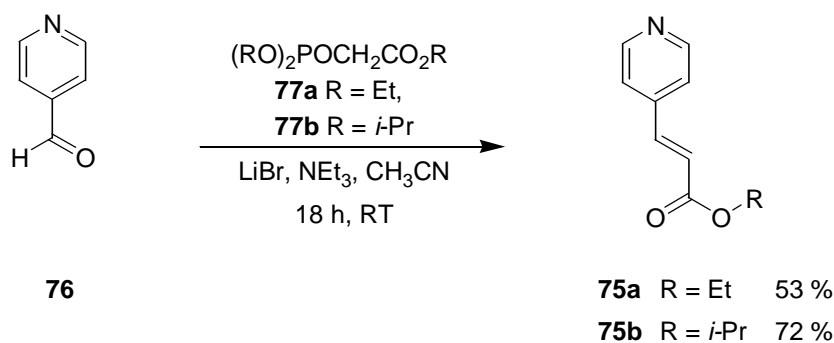
**Schema 27:** Synthesestrategie zur Darstellung der Aminoalkohole **72** und **74**

1.3 Asymmetrische Aminohydroxylierung von Pyridinylacrylatderivaten

1.3.1 Synthese der Edukte

Die Pyridinylacrylate **73** und **75** bzw. deren *N*-Oxide, die als Substrate für die *Asymmetrische Aminohydroxylierung* dienen sollen, sind nicht kommerziell erhältlich. So wurde nach Möglichkeiten gesucht, diese auf einfachem Wege mit großer *E*-Selektivität herzustellen.

Als Ausgangsverbindungen wurde auf Pyridin-3-carbaldehyd (**78**) bzw. Pyridin-4-carbaldehyd (**76**) zurückgegriffen (Schema 28). Der Ethylester **75a** und der Isopropylester **75b** wurden durch eine *Horner-Wadsworth-Emmons-Kupplung* (*HWE-Kupplung*) hergestellt.



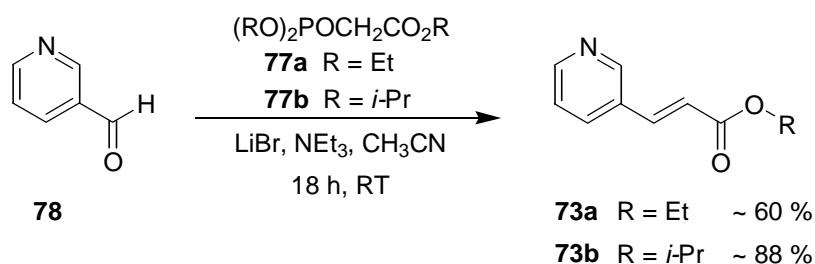
Schema 28: Darstellung von (*E*)-(3-Pyridin-4-yl)-acrylsäureestern durch *HWE-Kupplung*

Die für die Reaktionen eingesetzten Phosphorkomponenten **77a** und **77b** wurden jeweils durch eine *Arbuzow-Reaktion* generiert. Die Darstellung des Triethylphosphonoacetats **77a** gelang mit 94 % Ausbeute; von dem *i*-Propyl-Pendant **77b** konnten 62 % isoliert werden. Versuche, aus Kostengründen das gemischte Phosphonoacetat aus Isopropylbromoacetat und Triethylphosphit herzustellen, führten lediglich zu Triethylphosphonoacetat **77a**.

Im Allgemeinen wird bei der Durchführung von *HWE-Reaktionen* das Phosphonat mit einer starken Base deprotoniert und anschließend mit dem Aldehyd umgesetzt. Die hier verwendete Kombination von Lithiumbromid und Triethylamin ist eine von Roush⁴⁶ entwickelte Variante, die besonders gut zur Darstellung von *E*-Acrylaten geeignet ist. Aus den Phosphonaten werden so *in situ* die Phosphonat-Carbanionen erzeugt.

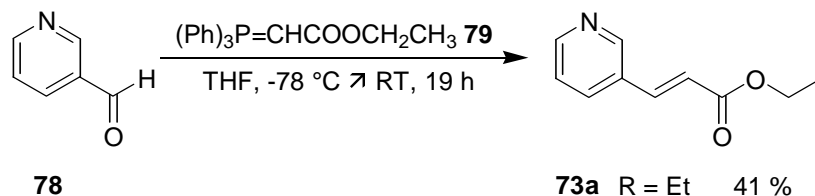
Nach chromatographischer Reinigung und anschließender Umkristallisation wurden 53 % des gewünschten Ethylesters **75a** und 72 % des *i*-Propylesters **75b** in kristalliner Form erhalten. In beiden Fällen lag laut Kopplungskonstanten der ¹H-Spektren nur das (*E*)-Isomer vor.

Analog wurden durch *HWE*-Kupplung unter *Roush*-Bedingungen aus Pyridin-3-carbaldehyd (**78**) die entsprechenden Acrylate **73** hergestellt (Schema 29). Sowohl der (*E*)-3-(Pyridin-3-yl)-acrylsäureethylester (**73a**) als auch der (*E*)-3-(Pyridin-3-yl)-acrylsäureisopropylester (**73b**) konnten in Ausbeuten von ca. 60-88 % erhalten werden. Eine genaue Angabe der Ausbeute ist in beiden Fällen nicht möglich, da sich im Destillat noch bis zu 16 % Reste des entsprechenden Phosphonats finden lassen.



Schema 29: Darstellung von (*E*)-3-(Pyridin-3-yl)-acrylsäureestern durch *HWE*-Kupplung

Um diese Problematik zu umgehen, wurde für die Herstellung des (*E*)-3-(Pyridin-3-yl)-acrylsäureethylester (**73a**) alternativ die Einführung der Doppelbindung durch eine *Wittig*-Reaktion durchgeführt (Schema 30).



Schema 30: Darstellung von (*E*)-3-(Pyridin-3-yl)-acrylsäureethylester durch *Wittig*-Reaktion

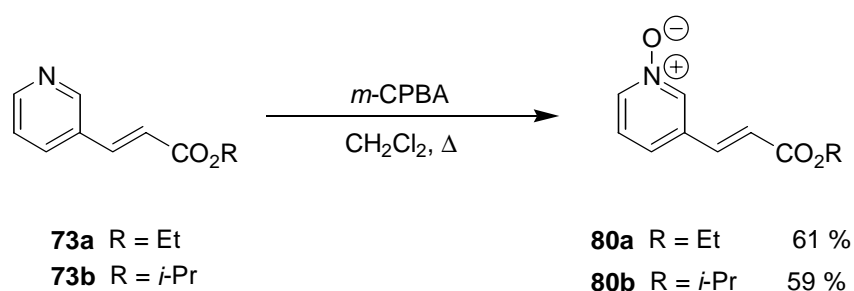
Durch Umsetzung des Aldehyds **78** mit einem *Wittig*-Ylid **79**, das aus Ethyltriphenylphosphoniumbromid und Natriumhydroxid erzeugt wurde, konnten nach Destillation 41 % des gewünschten Produktes isoliert werden, das laut NMR-Spektrum Spuren (ca. 1 %) des *Z*-Isomers enthält.

Arbeiten von *Cereda et al.* aus dem Jahre 2001⁴⁷ zeigen, dass die Reaktion von stabilisierten Yliden mit aromatischen Aldehyden unter anderem auch mit Pyridin-3-carbaldehyd **78** durch Mikrowelleneinstrahlung beschleunigt werden kann. Durch Anwendung dieser Technik könnte die Ausbeute für diese Edukt-Stufe gesteigert werden.

Ausgehend von den *meta*- und *para*-substituierten Pyridinylacrylaten **73** und **75** sollten die entsprechenden 1-Oxypyridinyl-derivate **80** bzw. **81** erzeugt werden. Klassisches Oxidationsmittel ist Wasserstoffperoxid in Kombination mit Säuren wie z. B. Eisessig. Diese Methode verwendete *Katritzky* bereits 1958, um so 1-Oxypyridinyl-derivate zu erzeugen.⁴⁸ Die Entstehung eines Epoxides durch Addition an die Doppelbindung konnte nicht beobachtet werden. Vermutlich wird diese Konkurrenzreaktion durch die Elektronenarmut der Doppelbindung erschwert.

Alternative Oxidationsmittel sind Percarbonsäuren. Die Verwendung aromatischer Percarbonsäuren bietet den Vorteil deutlich milderer Bedingungen im Vergleich zu *in situ* erzeugter Peressigsäure.⁴⁹ Daneben kommen in der Literatur aber auch andere Quellen als Sauerstoffdonor in Frage: Als Beispiele für Nicht-Persäuren seien hier Perfluoro-*cis*-2,3-dialkyloxaziridin⁵⁰ und Dimethyldioxiran⁵¹ erwähnt. Nachteil dieser Reagenzien ist allerdings der relativ große Aufwand zur Herstellung dieser Oxidationsmittel.

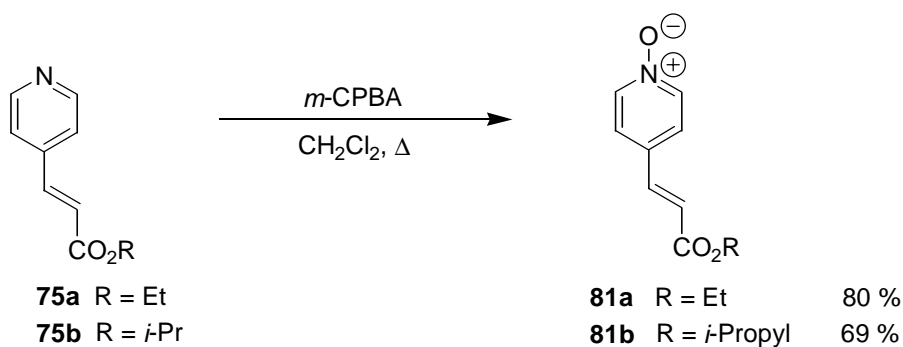
Ein kommerziell erhältliches und leicht zu handhabendes Reagenz zur Erzeugung von Pyridin-*N*-Oxiden ist *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA). Mit guten Ausbeuten konnten damit *Knaus et al.* (*E*)-3-(Pyridinyl-2-yl)acrylsäuremethylester aus dem entsprechenden Acrylat gewinnen.⁵² Ebenso ist aus Vorarbeiten an diesem Lehrstuhl bekannt,¹² dass diese Ergebnisse auf die Darstellung der *ortho*-Derivate übertragbar sind. Aus diesem Grund wurden zunächst ebenso *m*-CPBA zur Oxidation von **73** eingesetzt



Schema 31: Darstellung von (*E*)-3-(1-Oxy-pyridin-3-yl)-acrylsäureester **80a** und **80b** durch Oxidation mit *m*-CPBA

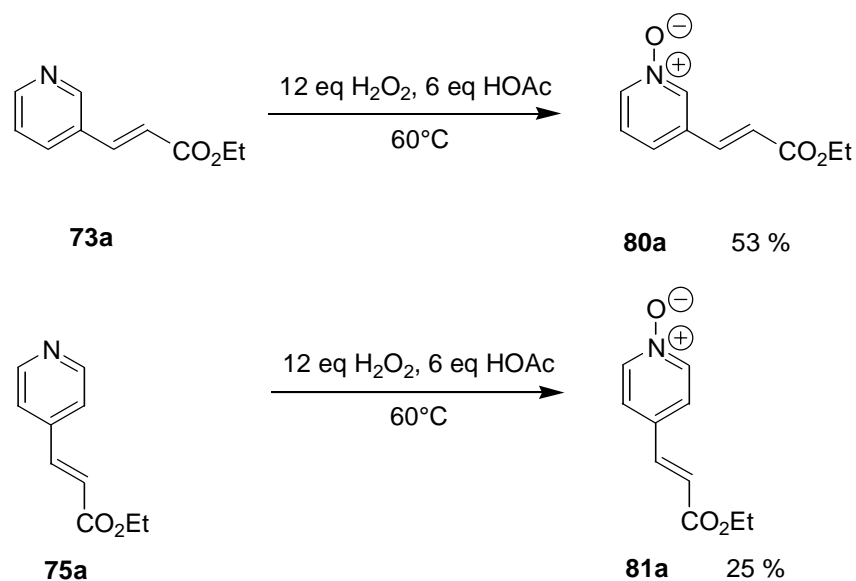
Es gelang durch Umsetzung des *meta*-substituierten Ethyl- **73a** bzw. *i*-Propyl-Acrylates **73b** mit 1.9 eq bzw. 1.2 eq *m*-CPBA in siedendem Dichlormethan 61 % **80a** und 59 % des *i*-Propylesters **80b** zu erhalten (Schema 31).

Die Oxidation der *para*-substituierten Acrylate **75a** und **75b** gelang analog mit Ausbeuten von 80 % für die Ethylverbindung **81a** und 69 % für den *i*-Propylester **81b** (Schema 32).



Schema 32: Darstellung von (*E*)-3-(1-Oxy-pyridin-4-yl)-acrylsäureester **81a** und **81b** durch Oxidation mit *m*-CPBA

Nachteil dieser Methode ist, dass relativ große Mengen an *m*-Chlorbenzoesäure, die in der Reaktion entstehen, durch Chromatographie über Aluminiumoxid entfernt werden müssen. Um dieses kostspielige und aufwendige Verfahren zu umgehen, wurde getestet, inwieweit Wasserstoffperoxid und Essigsäure eine Alternative darstellen (Schema 33).



Schema 33: Darstellung von (*E*)-3-(1-Oxy-pyridinyl)-acrylsäureethylestern **80a** und **81a** durch Oxidation mit Wasserstoffperoxid.

Über Nacht wurden die Pyridinylacrylate **73a** bzw. **75a** mit 12 eq Wasserstoffperoxid und 6 eq Eisessig bei 60 °C umgesetzt. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester und anschließender Umkristallisation wurden 53 % *N*-Oxid **80a** erhalten. Das *para*-substituierte

Produkt **81a** konnte in 25 % gewonnen werden. Ein Grund für diese geringe Ausbeute liegt vermutlich in der guten Wasserlöslichkeit der Oxidationsprodukte, so dass die Isolation durch Extraktion aus wässriger Phase nicht vollständig möglich ist. In allen Fällen lagen laut ^1H -NMR-Spektren nur die *trans*-Isomere vor. Für **80a** konnte dies zusätzlich durch Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls bestätigt werden (Abbildung 5).

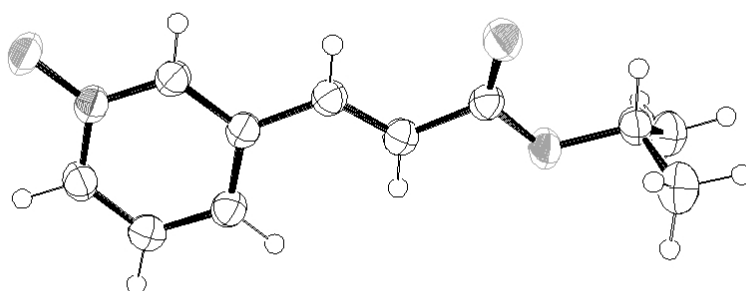
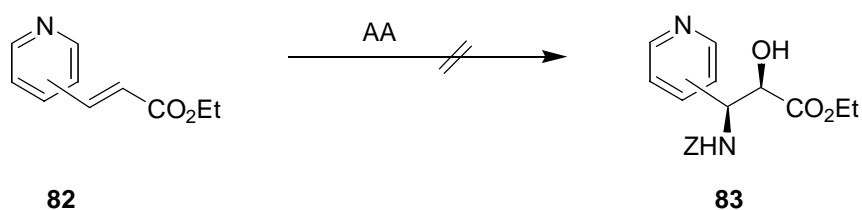


Abbildung 5: Röntgenstruktur von **80a**; Röntgenographische Daten: siehe Cambridge Crystallographic Data Centre **CCDC 195238**

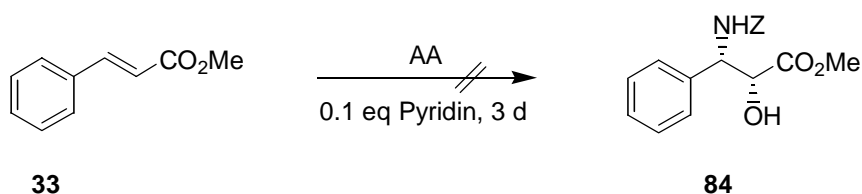
1.3.2 Aminohydroxylierung von 1-Oxy-pyridinylacrylaten

Vorhergehende Arbeiten haben gezeigt, dass die Umsetzung von Pyridinylacrylaten **82** mit den von *Sharpless* beschriebenen Standard-Bedingungen für die *Asymmetrische Aminohydroxylierung* mit Benzylcarbamat als Stickstoffquelle nicht zu den gewünschten Aminoalkoholen **83** führen. Für alle drei Regioisomere konnte kein Umsatz beobachtet werden (Schema 34).^{53,54}



Schema 34: Aminohydroxylierung von Pyridinylacrylaten liefert keinen Umsatz

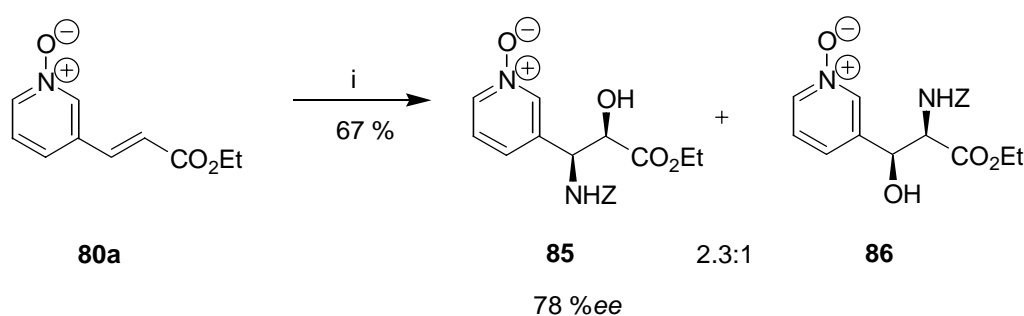
Eine mögliche Erklärung hierfür liefert die hohe Affinität des freien Elektronenpaares am Pyridin-Stickstoff zu Osmium. Um diese Hemmung der Reaktion zu klären wurde versucht Zimtsäuremethylester **33** in Gegenwart von 0.1 eq Pyridin zu aminohydroxylieren. Ohne Zusatz von Pyridin ist die Reaktion schon nach 1.5 h abgeschlossen. In Anwesenheit von Pyridin konnte aber selbst nach 3 Tagen noch kein Umsatz im DC registriert werden (Schema 35).



Schema 35: Aminohydroxylierung von Zimtsäuremethylester **33** unter Pyridin-Zusatz

Diese Untersuchung macht deutlich, dass das freie Elektronenpaar am Stickstoff maskiert werden muss, will man eine erfolgreiche Umsetzung erreichen. Da die AA im basischen Milieu stattfindet, scheiden alle Basen-labilen Schutzgruppen aus. Eine Lösung ist der Einsatz von Pyridin-*N*-Oxid-Derivaten. Die erfolgreiche Aminohydroxylierung von (*E*)-3-(1-Oxypyridin-2-yl)acrylsäureethylester wurde bereits von *D. Raatz*¹² beschrieben. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die *meta*- und *para*-Derivate untersucht.

Für die Durchführung wurde, wie auch bei obigen Kontrollexperimenten, Benzylcarbamat als Stickstoffquelle gewählt. *In situ* wird durch den Einsatz von *t*-Butylhypochlorit und Natronlauge die aktive Spezies **39** hergestellt. Als Lösungsmittel kam *n*-Propanol/Wasser zum Einsatz. 4 mol% Kaliumosmat wurden als Katalysator verwendet. Mit 5 mol% kamen auf Phthalazin basierende Liganden zum Einsatz, um die chirale Information zu vermitteln.

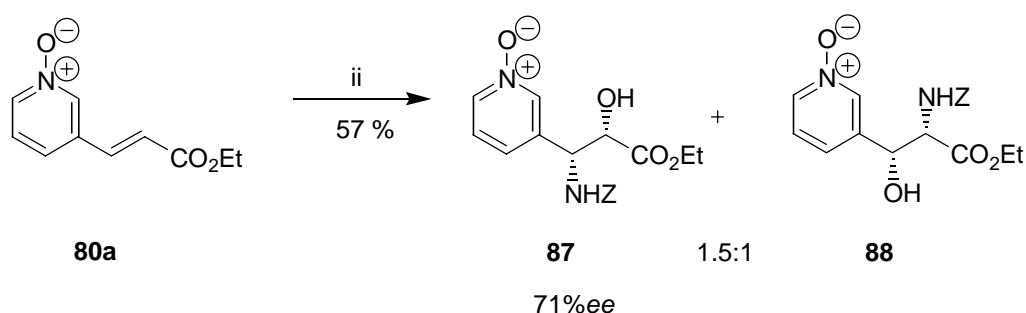


i: 3.1 eq Benzylcarbamat, 3.05 eq Natriumhydroxid, 3.05 eq *t*-Butylhypochlorit ,
 0.05 eq (DHQ)₂PHAL, 0.04 eq Kaliumosmat, *n*-Propanol/Wasser

Schema 36: Aminohydroxylierung von (*E*)-3-(1-Oxypyridin-3-yl)acrylsäureethylester **80a** mit (DHQ)₂PHAL

Unter diesen Bedingungen, mit (DHQ)₂PHAL als chiraalem Liganden,⁵⁴ konnten aus **80a** 67 % eines Gemisches der beiden möglichen Regioisomere **85** und **86** gewonnen werden (Schema 36). Das Verhältnis beträgt laut ¹H-NMR 2.3:1. Die Zuordnung der Regioisomere und der relativen Stereochemie erfolgte auf Grund von Analogie-Schlüssen in Bezug auf die entsprechenden *ortho*-Verbindungen, für die eine Röntgenstruktur vorliegt.¹² Im Falle der *meta*-Verbindungen konnten keine Einkristalle erhalten werden. Eine Trennung der Regioisomere **85** und **86**, wie für andere Substrate häufig in der Literatur beschrieben, war nicht möglich. Auch per HPLC war die Auftrennung unvollständig, so dass auf dieser Stufe die Enantioselektivitäten nicht zu bestimmen waren. Erst nach Reduktion des Pyridin-*N*-Oxides konnte mit Hilfe von kapillarer Elektrophorese die Enantioselektivität des Hauptregioisomers mit 78 %ee bestimmt werden.⁵⁵

Da kein Racemat der Aminoalkohole hergestellt wurde, um die Bedingungen für die Analytik der Enantioselektivitäten zu optimieren, wurde das gleiche Substrat **80a** mit dem pseudo-enantiomeren chiralen Liganden (DHQD)₂PHAL umgesetzt, um so eine Referenzprobe zu erhalten, in der das andere Enantiomer bevorzugt vorliegt (Schema 37).

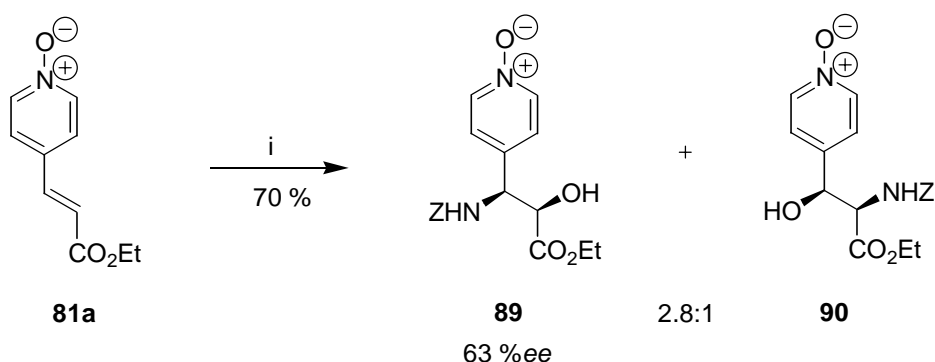


ii: 3.1 eq Benzylcarbamate, 3.05 eq Natriumhydroxid, 3.05 eq *t*-Butylhypochlorit ,
 0.05 eq (DHQD)₂PHAL, 0.04 eq Kaliumosmat, *n*-Propanol/Wasser

Schema 37: Aminohydroxylierung von (*E*)-3-(1-Oxypyridin-3-yl)acrylsäureethylester **80a** mit (DHQD)₂PHAL

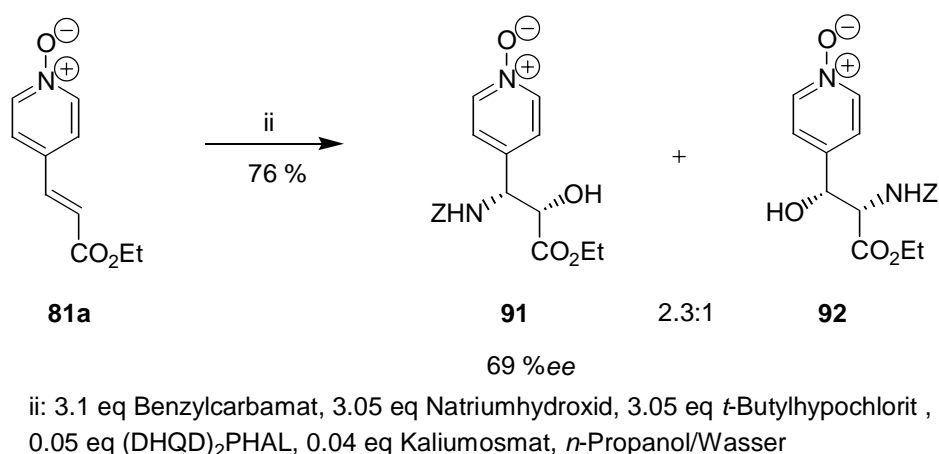
Mit (DHQD)₂PHAL wurden, unter ansonsten gleichen Bedingungen, 57 % Aminohydroxylierungsprodukte **87** und **88** erhalten, in welchen die Regioisomere in einem Verhältnis von 1.5:1 vorlagen. Die Enantioselektivität des Hauptregioisomers **87** betrug 71 %ee (Schema 37).

Auch für die AA von (*E*)-3-(1-Oxypyridin-4-yl)acrylsäureethylester **81a** wurde unter den gleichen Bedingungen gearbeitet (Schema 38). Verwendet man (DHQ)₂PHAL als chiralen Liganden⁵⁴ erhält man in 70 % Ausbeute ein 2.8:1 Gemisch der beiden Regioisomere **89** und **90**. Auch hier konnte die Zuordnung nur durch Analogie-Schlüsse getroffen werden. Wie auch bei den *meta*-Verbindungen gelingt eine Trennung der Regioisomere **89** und **90** nicht. Die Enantioselektivität wurde mit Hilfe der gleichen Methode wie für **85** auf 63 %ee für das Hauptregioisomer **89** bestimmt.



i: 3.1 eq Benzylcarbamate, 3.05 eq Natriumhydroxid, 3.05 eq *t*-Butylhypochlorit ,
 0.05 eq (DHQ)₂PHAL, 0.04 eq Kaliumosmat, *n*-Propanol/Wasser

Schema 38: Aminohydroxylierung von (*E*)-3-(1-Oxypyridin-4-yl)acrylsäureethylester **81a** mit (DHQ)₂PHAL



Schema 39: Aminohydroxylierung von (*E*)-3-(1-Oxypyridin-4-yl)acrylsäureethylester **81a** mit (DHQD)₂PHAL

Auch für dieses Substrat wurde die Reaktion unter Verwendung von (DHQD)₂PHAL untersucht (Schema 39). In 76 % Ausbeute wurden die beiden möglichen Aminohydroxylierungsprodukte **91** und **92** in einem Verhältnis von 2.3:1 gebildet. Das Hauptregioisomer **85** liegt in einem Enantiomerenüberschuss von 69 %ee vor.

Tabelle 3 stellt noch einmal im Überblick die Ergebnisse der Untersuchungen zur Aminohydroxylierung von (*E*)-3-(1-Oxypyridinyl)acrylsäureethylestern dar. Zum Vergleich sind auch die für das *ortho*-Derivat bekannten Daten mit aufgeführt.¹²

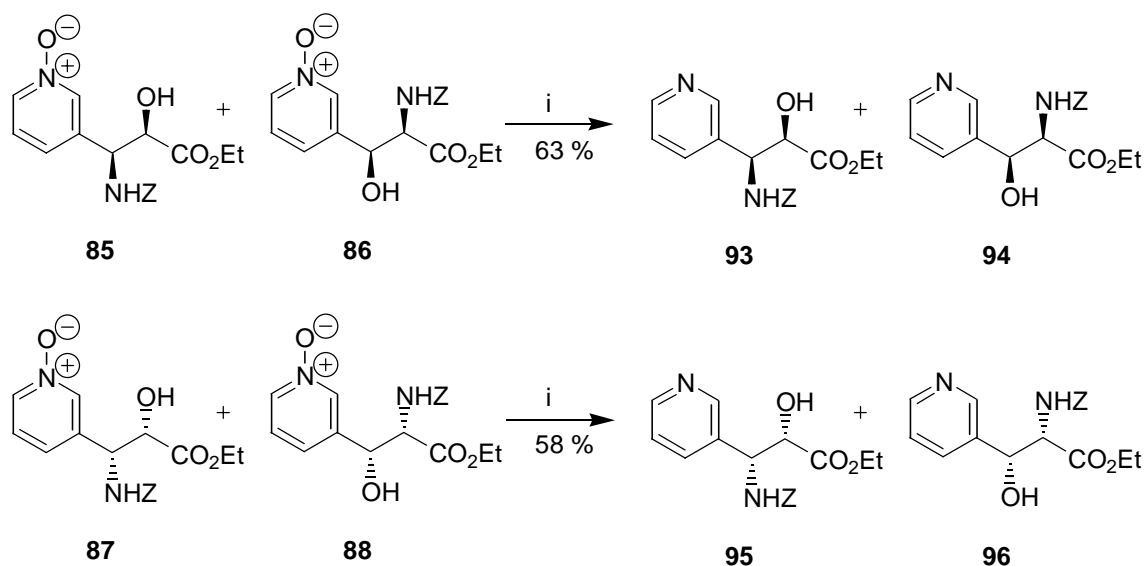
Tabelle 3: Asymmetrische Aminohydroxylierung von *N*-Oxypyridinylacrylaten

Nr	Substrat	Ligand	Ausbeute [%]	rv	ee [%]
1 ¹²		(DHQ) ₂ PHAL	80	2.3:1	79
2 ¹²		(DHQD) ₂ PHAL	72	1.5:1	- 65
3		(DHQ) ₂ PHAL	67	2.3:1	78
4		(DHQD) ₂ PHAL	57	1.5:1	- 71
5		(DHQ) ₂ PHAL	70	2.8:1	63
6		(DHQD) ₂ PHAL	76	2.3:1	-69

1.3.3 Reduktion der Aminohydroxylierungsprodukte

Um die Schützung des freien Elektronenpaares am Stickstoff als *N*-Oxid rückgängig zu machen, musste eine Reduktionsmethode gefunden werden, um das freie Pyridin zu regenerieren. In der Literatur werden verschiedene Reduktionsmittel für *N*-Oxide verwendet. Vom Einsatz von Ti(IV)chlorid in Verbindung mit Natriumborhydrid⁵⁶ oder Zinn(II)chlorid wurde abgesehen, da eine Reduktion der im Molekül enthaltenen Esterfunktion unter diesen Bedingungen ebenfalls zu befürchten ist. Für die *ortho*-substituierten Produkte der AA von 1-Oxypyridinylacrylaten wurde in vorangegangenen Arbeiten¹² Raney-Nickel unter 2 bar Wasserstoffatmosphäre verwendet. Allerdings sind so nur geringe Ausbeuten zu erzielen und es erfolgt, da in Eisessig/Essigsäureanhydrid gearbeitet wird, eine Acetylschützung der OH-Funktion.

Es wurde im Rahmen dieser Arbeit daher auf eine andere Methode zur Reduktion der *N*-Oxid-Funktion zurückgegriffen. Die Aminohydroxylierungsprodukte **85-88** wurden mit Titan(III)chlorid bei 0 °C umgesetzt. Da in diesem Fall das Substrat eine Ethylesterfunktion besitzt, wurde Ethanol als Lösungsmittel verwendet. So vermeidet man die partielle Umesterung, die bei Einsatz von Methanol als Solvens in einigen Fällen, insbesondere wenn die Temperatur kurzfristig über 0 °C stieg, beobachtet werden konnte.

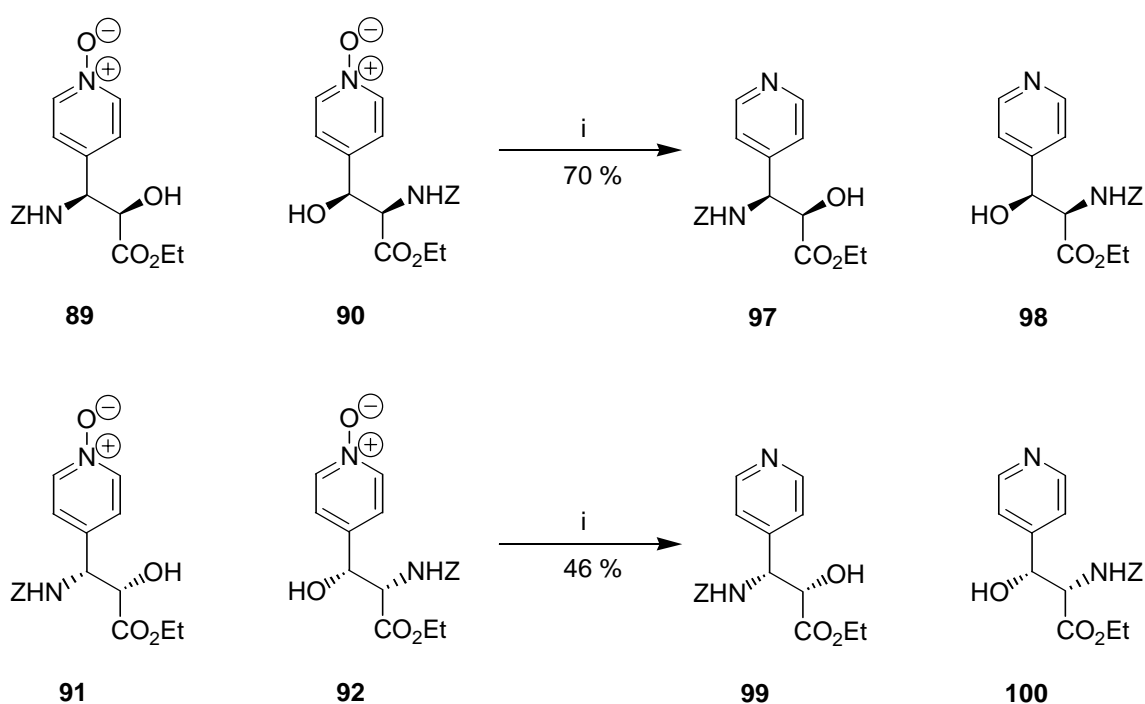


i: EtOH, Überschuß TiCl_3 15%ig in 10%iger HCl, 0 °C, 10 min

Schema 40: Reduktion der *meta*-AA-Produkte **85-88** mit Titantrichlorid

Setzt man das *meta*-Aminohydroxylierungsprodukt **85/86** mit Titantrichlorid um, so erhielt man in 63 % Ausbeute die Reduktionsprodukte **97** und **98**. Analog wurden die mit (DHQD)₂PHAL gewonnenen Isomere **87/88** mit einer Ausbeute von 58 % zu **95/96** umgesetzt. Eine Trennung der Regioisomere ist auch auf dieser Stufe nicht möglich. Mit Hilfe von kapillarer Elektrophorese wurde eine Enantioselektivität des Hauptregioisomeres von 78 %*ee* für **93** bestimmt. Das Enantiomer **95** wies einen *ee*-Wert von 71 % auf.

Auch für die *para*-Verbindungen konnten die Reduktionsprodukte erhalten werden. Für die Verbindungen **97/98** konnte eine Ausbeute von 70 % erzielt werden. Die Isomere **99/100** wurden in 46 % Ausbeute erhalten (Schema 41).



i: EtOH, Überschuß TiCl₃ 15%ig in 10%iger HCl, 0 °C, 10 min

Schema 41: Reduktion der *para*-AA-Produkte **89-92** mit Titantrichlorid

Auch für diese Verbindungen war eine getrennte Isolierung der Regioisomere nicht möglich. Um die Enantioselektivität zu bestimmen, wurde ebenfalls ein Pherogramm aufgenommen. Der *ee*-Wert für **97** lag bei 63 %*ee*. Für **99** ergab sich ein Enantiomerenüberschuss von 69 %*ee*.

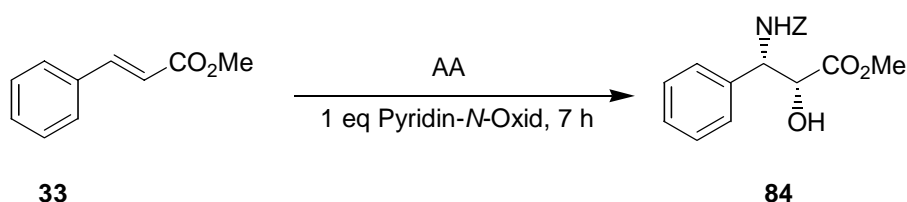
Um zu den Benzoyl-geschützten Aminoalkoholen der analogen Taxolseitenkettenfunktion zu gelangen, müsste nun die Z-Gruppe entschützt werden. Dies sollte z.B. mit Hilfe von Palladium unter Wasserstoffatmosphäre möglich sein, wie es für das *ortho*-Isomer bereits

erfolgreich durchgeführt wurde.¹² Die Benzoylgruppe könnte anschließen mit Benzoylchlorid im basischen Milieu eingeführt werden, so dass auch die Ethylesterfunktion zur freien Carbonsäure verseift werden würde. Es bleibt zu hoffen, dass auf einer dieser Stufen eine Trennung der Regioisomere erfolgreich verläuft. Dies soll Gegenstand weiterführender Untersuchungen sein.

1.3.4 Konkurrenzexperimente: Aminohydroxylierung unter Zusatz von Pyridin-*N*-Oxid

Die Aminohydroxylierung von 1-Oxypyridinylacrylaten gelingt zwar wie eben gezeigt in guten Ausbeuten; es ist allerdings auffällig, dass die Reaktionszeit von ca. 1 d deutlich länger ist als die von Zimtsäureestern, die laut Literatur oft in weniger als 1 h mit vollständigen Umsatz ablaufen. Um zu klären, inwieweit Wechselwirkungen zwischen dem Ligand/Metall-Komplex und der 1-Oxypyridingruppierung Auswirkungen auf die Reaktivität haben, wurden Zimtsäureester unter Zusatz von Pyridin-*N*-Oxid aminohydroxyliert.

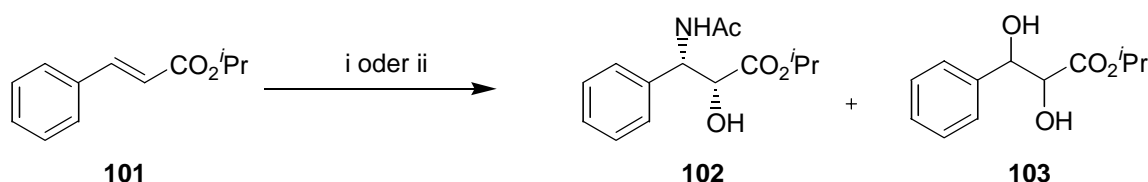
Zeitgleich wurde Zimtsäuremethylester **33** mit Benzylcarbamat als *N*-Quelle einmal ohne Zusatz von Pyridin-*N*-Oxid und einmal unter Zusatz von 1 eq Pyridin-*N*-Oxid (Schema 42) umgesetzt. In beiden Fällen wurde die typische intensive Grünfärbung der Reaktionsmischung beobachtet, die nach 7 h nach Gelb umschlug.



Schema 42: Kontrollexperiment: Aminohydroxylierung von Zimtsäuremethylester mit Benzylcarbamat als *N*-Quelle.

Nach beendeter Reaktion konnte auch durch mehrfache Chromatographie das Benzylcarbamat nicht vollständig vom Produkt **84** getrennt werden, so dass über Ausbeute und Enantiomerenüberschuss keine Aussagen getroffen werden können.

Es wurde daher ein zweites Substrat untersucht. Zimtsäureisopropylester **101** wurde mit *N*-Bromacetamid als Stickstoffquelle zur Reaktion gebracht (Schema 43).



i: 1.02 eq LiOH, 1.10 eq NHAcBr, 0.04 eq Kaliumosmat, 0.05 eq (DHQ)₂PHAL, *t*-BuOH/H₂O, 4 °C, 21 h

ii: 1.00 eq Pyridin-*N*-Oxid, 1.02 eq LiOH, 1.10 eq NHAcBr, 0.04 eq Kaliumosmat, 0.05 eq (DHQ)₂PHAL bzw. (DHQD)₂PHAL, *t*-BuOH/H₂O, 4 °C, 21 h

Schema 43: Kontrollexperiment: Aminohydroxylierung von Zimtsäureisopropylester **101** unter Zusatz von Pyridin-*N*-Oxid

Es wurde zunächst ohne Zusatz von Pyridin-*N*-Oxid das Kontrollexperiment mit (DHQ)₂PHAL als chiraalem Liganden durchgeführt. Nach 21 h konnten 71 % des Aminohydroxylierungsproduktes **102** in einer Enantioselektivität von 96 %*ee* erhalten werden. Als Nebenprodukt wurde das Dihydroxylierungsprodukt **103** mit 9 % beobachtet. Setzt man 1 eq Pyridin-*N*-Oxid zu, so wurden nach 21 h 64 % Produkt **102** mit der gleichen Enantioselektivität isoliert. Es konnte eine leicht vermehrte Bildung des Diols **103**, in einem Anteil von 14 %, beobachtet werden. Mit (DHQD)₂PHAL unter Zusatz von Pyridin-*N*-Oxid wurde nach gleich langer Reaktionszeit 62 % Aminohydroxylierungsprodukt *ent*-**102** in 97 %*ee* gebildet. In diesem Falle wurden 16 % des Dihydroxylierungsproduktes **103** isoliert.

Tabelle 4: Kontrollexperimente Aminohydroxylierung von Zimtsäureestern unter Zusatz von Pyridin-*N*-Oxid

Nr	Substrat: Zimtsäure-	<i>N</i> -Quelle	Ligand	Pyridin- <i>N</i> - Oxid [eq]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]	Diol [%]
1	Methylester	ZnCl ⁻ Na ⁺	(DHQ) ₂ PHAL	1.0	n.d.	n.d.	---
2	<i>i</i> -propylester	AcNBr ⁻ Li ⁺	(DHQ) ₂ PHAL	---	71	96	9
3	<i>i</i> -propylester	AcNBr ⁻ Li ⁺	(DHQ) ₂ PHAL	1.0	64	96	14
4	<i>i</i> -propylester	AcNBr ⁻ Li ⁺	(DHQD) ₂ PHAL	1.0	62	-97	16

Die in Tabelle 4 zusammengefassten Ergebnisse der Konkurrenzversuche zeigen, dass ein Einfluss auf die Enantioselektivitäten durch den Pyridin-*N*-Oxid-Zusatz nicht gegeben ist. Auch konnten im direkten Vergleich der Reaktionen keine verlängerten Reaktionszeiten gegenüber dem Experiment ohne Pyridin-*N*-Oxid-Zusatz gemacht werden. Lediglich eine leicht vermehrte Diolbildung konnte beobachtet werden, was einen entsprechenden Rückgang der Ausbeute des Aminohydroxylierungsproduktes nach sich zieht.

1.4 Einsatz von *N*-Brombenzoylamid als *N*-Quelle

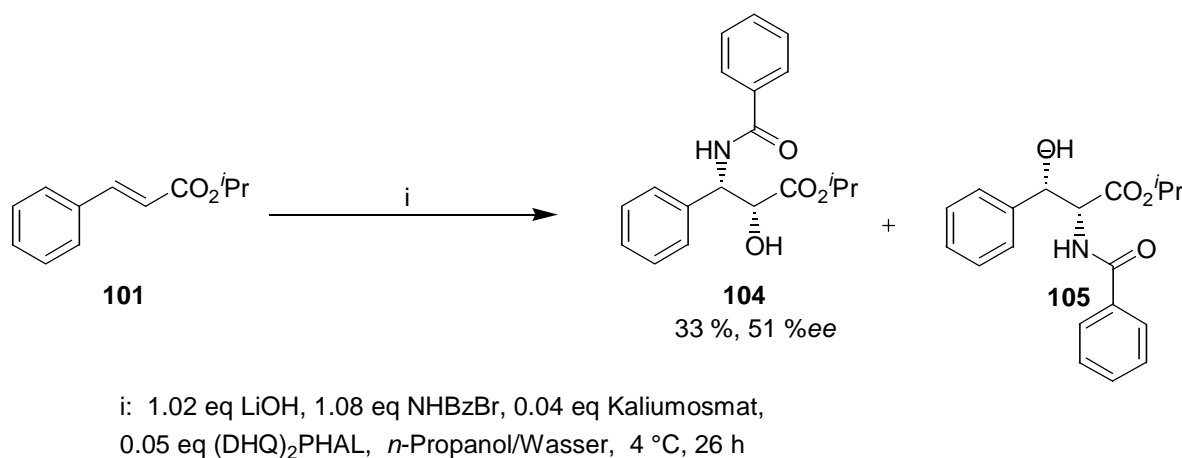
1.4.1 Asymmetrische Aminohydroxylierung von Zimtsäureestern

Um zur Taxolseitenkette oder zu deren Derivate zu gelangen, musste bei den bisher bekannten Varianten der AA immer eine Umschützung der Aminofunktion in Kauf genommen werden. Ziel war es deshalb zu untersuchen, inwieweit Stickstoffquellen zum Einsatz kommen können, die direkt zu dem benzylierten Aminoalkohol führen.

Als Olefin sollte hierfür primär ein Zimtsäureester getestet werden, einerseits als Vertreter eines typischen Substrates mit einer elektronenarmen *E*-Doppelbindung für die AA, andererseits als direkter Vorläufer der Taxolseitenkette.

Bei Acetamid als Stickstoffquelle stellte sich heraus, dass die Lithiumsalze der *N*-Bromverbindungen bessere Ergebnisse erzielen als die Natriumsalze der entsprechenden Chlorverbindung, da so eventuell auftretende *Hofmann*-Umlagerungen unterdrückt werden.³⁰

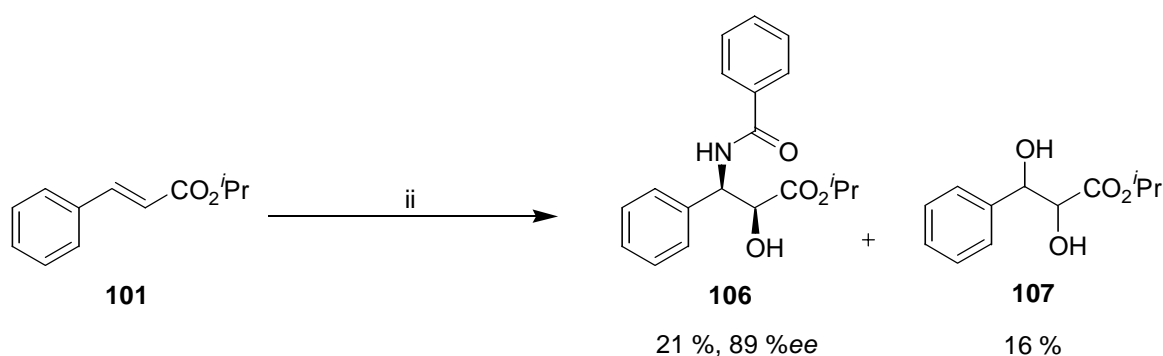
Für diese Arbeit wurde daher versucht mit *N*-Brombenzoylamid **111** als *N*-Quelle zu arbeiten (Schema 44). Wie *N*-Bromacetamid **43** (*R* = CH₃) wurde die Stickstoffquelle und auch die Base äquimolar eingesetzt. Als Base wurde Lithiumhydroxid verwendet. Aufgrund der Verwendung von LiOH wurde der *i*-Propylester der Zimtsäure **101** als Substrat gewählt. Dieser hat den Vorteil nicht so hydrolyseempfindlich gegenüber der Base zu sein, als z. B. der korrespondierende Methylester **33**. Als Lösungsmittel wurde *n*-Propanol/Wasser eingesetzt. Die verwendeten Mengen an Kaliumosmat als Katalysator orientierten sich mit 4 mol% ebenfalls an den üblichen Vorschriften der AA. Als chiraler Ligand kam (DHQ)₂PHAL mit 5 mol% zum Einsatz.



Schema 44: Aminohydroxylierung von Zimtsäureisopropylester **101** mit *N*-Bromacetamid mit (DHQ)₂PHAL als chiralem Liganden

Unter diesen Bedingungen konnte im Rahmen dieser Arbeit nach 26 h bei 4 °C 33 % eines Gemisches der beiden möglichen Aminohydroxylierungsprodukte **104** und **105** im Verhältnis 1.9:1, sowie 16 % Anteile des Dihydroxylierungsproduktes isoliert werden. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses per HPLC ergab einen Wert von 51 %*ee* für das Hauptregioisomer **104** (Tabelle 5, Eintrag 4).

Um für diese Messung eine Referenzprobe zu besitzen, wurde das Substrat **101** unter sonst gleichen Bedingungen mit (DHQD)₂PHAL als chiralem Liganden umgesetzt (Schema 45, Tabelle 5, Eintrag 5). Bei dieser Umsetzung wurden nach Umkristallisation, neben 21 % Aminohydroxylierungsprodukt **106**, 12 % des Dihydroxylierungsproduktes **107** isoliert.



ii: 1.02 eq LiOH, 1.08 eq NHBzBr, 0.04 eq Kaliumosmat,
0.05 eq (DHQD)₂PHAL, *n*-Propanol/Wasser, 4 °C, 21 h

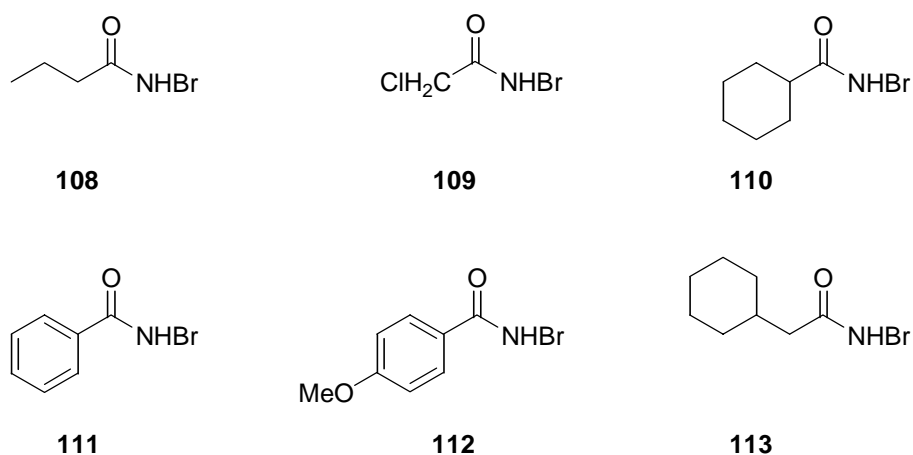
Schema 45: Aminohydroxylierung von Zimtsäureisopropylester mit *N*-Bromacetamid mit (DHQD)₂PHAL als chiralem Liganden

Tabelle 5: Umsetzung von Zimtsäureisopropylester mit *N*-Brombenzoylamid

Nr		Ligand	104:105	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]	Diol [%]
1	<i>Song et al.</i> ⁵⁷	(DHQ) ₂ PHAL ^e	2.3:1	52 ^c	74	- ^d
2	<i>Song et al.</i> ⁵⁷	(DHQ) ₂ PHAL ^f	3.3:1	60 ^c	97	- ^d
3	<i>Sharpless et al.</i> ⁵⁸	(DHQ) ₂ PHAL ^g	2.0:1	38	77	-
4		(DHQ) ₂ PHAL ^e	1.9:1	33 ^c	51 ^b	16
5		(DHQD) ₂ PHAL ^e	n.d.	21 ^a	-89 ^{a,b}	12

a: nach Umkristallisation (nur ein Regioisomer), b: Enantiomerenüberschuss des Hauptregioisomers, c: Regioisomerengemisch, d: Diol entsteht als Nebenprodukt; keine exakten Mengenangaben, e: LM: *n*-Propanol/Wasser, f: LM: Acetonitril/Wasser, g: LM: *t*-Butanol/Wasser

Kurz nach Durchführung dieser Experimente wurde von *Song et al.* ebenfalls von der Aminohydroxylierung von Zimtsäureisopropylester **101** mit Brombenzoylamid **111** als Stickstoffquelle berichtet.⁵⁷ Neben (DHQ)₂PHAL wurden in dieser Arbeitsgruppe auch (DHQ)₂AQN und (DHQ)₂PYR als chirale Liganden getestet. Allerdings konnten somit nur Enantioselektivitäten von 14 %*ee* bzw. 37 %*ee* erzielt werden. Nicht nur die auch von uns verwendete Lösungsmittelmischung *n*-Propanol/Wasser (Tabelle 5, Eintrag 1), sondern auch Acetonitril/Wasser (Tabelle 5, Eintrag 2) wurden untersucht. In diesem Reaktionsmedium wird von einem Enantiomerenüberschuss von bis zu 97 %*ee* berichtet; allerdings wurde in diesem Versuch auch das Verhältnis von chiraalem Liganden / Osmiummenge auf 5:1 erhöht.



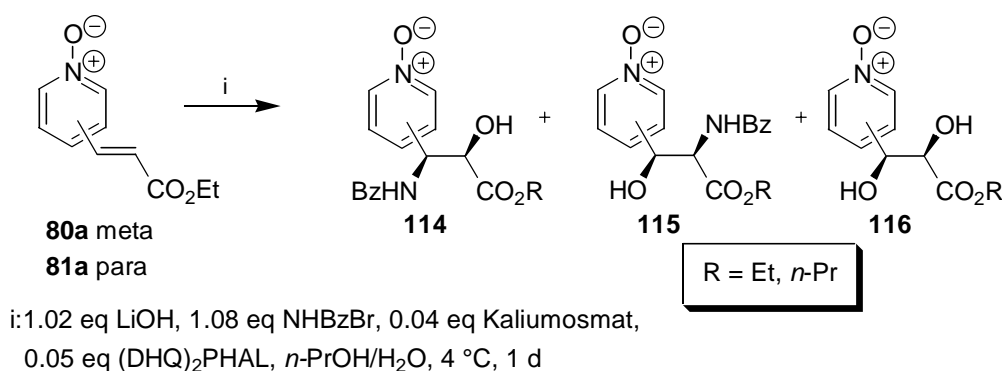
Schema 46: Als Stickstoffquellen für die AA geeignete primäre Amide

Die allgemeine Anwendbarkeit von primären Amiden als Stickstoffquellen für die *Asymmetrische Aminohydroxylierung* zeigte *Sharpless* im Jahr 2000.⁵⁸ Die in Schema 46 gezeigten Verbindungen wurden als Lithiumsalze erfolgreich zur Darstellung entsprechend geschützter Aminoalkohole ausgehend von Alkenen verwendet. Als Substrate diente neben Styrol, und Styrolderivaten auch Zimtsäureisopropylester **101**. Für die Reaktion wurde in diesem Falle *t*-Butanol/Wasser als Lösungsmittel eingesetzt. Mit *N*-Brombenzoylamid **111** wurde so aus dem Zimtsäureester in 38 % Ausbeute **104** und **105** in einer Regioselektivität von 2:1 und einem Enantiomerenüberschuss von 77 %*ee* gewonnen (Tabelle 5, Eintrag 3).

1.4.2 Umsetzung von 1-Oxypyridinylacrylaten mit *N*-Brombenzoylamid

Um ohne Umschüttungsschritt zu Pyridin-Derivaten der Taxolseitenkette zu gelangen, wäre es wünschenswert auch für 1-Oxypyridinylacrylate *N*-Brombenzoylamid als Stickstoffquelle einzusetzen zu können.

Als Substrate wurde sowohl der *meta*- als auch der *para*-1-Oxypyridinylacrylsäureethylester **80a** und **81a** getestet. In beiden Fällen wurden unter den für Zimtsäureisopropylester **101** ausgearbeiteten Bedingungen nur komplexe Produktgemische isoliert, die auch durch Chromatographie nicht trennbar waren, so dass Aussagen über Ausbeuten und Selektivitäten nicht möglich sind. Es entstanden beide Regioisomere **114** und **115** des Ethylesters. Als Nebenprodukte waren beide Regioisomere der entsprechenden *n*-Propylester, die offenbar durch Umesterung unter den stark basischen Bedingungen entstanden waren, wie auch Anteile des Diols **116**, zu beobachten.

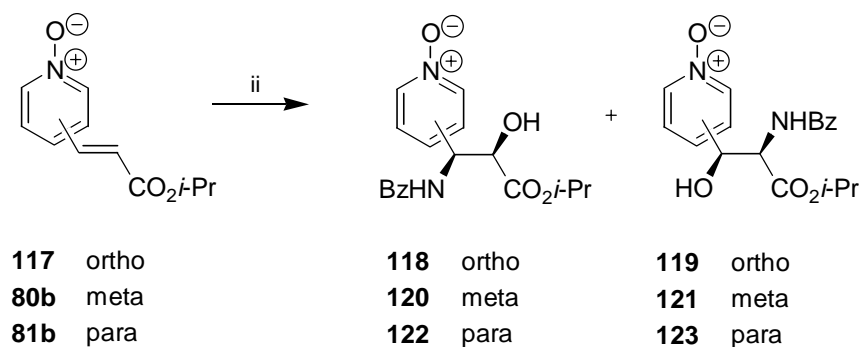


Schema 47: Versuch der Aminohydroxylierung von **66** mit NHBzBr

Um die Problematik der Umesterung zu vermeiden, wurden die basenstabileren *i*-Propylester-Derivate **80b** und **81b** als Substrate getestet. Die Durchführung erfolgte in Anlehnung an die von Sharpless publizierten Bedingungen.⁵⁸ Als Lösungsmittel wurde *t*-Butanol/Wasser 3:2 verwendet, (DHQ)₂PHAL kam als chiraler Ligand mit 4 mol% zum Einsatz, ebenso Kaliumosmat. Die Stickstoffquelle wurde in leichtem Überschuss eingesetzt. Schwierigkeiten bereitete teilweise die schlechte Löslichkeit von *N*-Brombenzoylamid, so dass die Reaktionsmischung unter Eiskühlung Ultraschall ausgesetzt wurde, bis eine homogene Lösung erreicht war.

Für das *para*-Derivat **81b** gelang es, eine 43:57 Mischung der beiden Regioisomere **122** und **123** in 32 % Ausbeute zu isolieren. Durch eine Variation der Aufarbeitung (Verzicht auf

Extraktion, sondern direkte Chromatographie nach Gefriertrocknung des Reaktionsgemisches) konnte in 62 % Ausbeute eine Mischung der *meta*-Regiomere **120/121** in einem 50:50 Verhältnis erhalten werden. Ebenfalls nur eine kaum vorhandene Regioselektivität von 43:57 (**118:119**) erhielt man bei Einsatz des *ortho*-Derivates **110**.



ii: 1.3 eq LiOH, 4 mol% Kaliumosmat, 4 mol % (DHQ)₂PHAL, *t*-BuOH/H₂O,
1.4 eq *N*-Brombenzoylamid, 4 °C, über Nacht

Schema 48: Aminohydroxylierung von 1-Oxypyridinylacrylsäureisopropylestern mit NHBzBr

Tabelle 6: Zusammenstellung der Ergebnisse der Aminohydroxylierung von 1-Oxypyridinylacrylsäureisopropylestern mit NHBzBr

Nr	Edukt	Ligand	rv	Ausbeute [%]	ee [%]
1	<i>ortho</i>	(DHQ) ₂ PHAL	43:57 ^a	30	n.d.
2	<i>meta</i>	(DHQ) ₂ PHAL	50:50 ^a	62	n.d.
3	<i>para</i>	(DHQ) ₂ PHAL	43:57 ^b	32	n.d.

a: nach Chromatographie; b: Bestimmt aus Rohspektrum; Nach Chromatographie 55:45

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Aminohydroxylierung von 1-Oxypyridinylacrylaten mit Benzylcarbamat und mit *N*-Bromacetamid als neuer Stickstoffquelle erfolgreich durchgeführt werden kann. Im letzteren Falle muss auf die stabileren *i*-Propylester-Derivate **80b**, **81b** und **117** zurückgegriffen werden, um nicht durch Lithiumhydroxid eine Esterspaltung zu initiieren. Die Einführung der 1-Oxy-Gruppe scheint, wie in Konkurrenzexperimenten gezeigt werden konnte, keinen wesentlichen Einfluss auf die Selektivitäten der Aminohydroxylierung zu besitzen. Die Rückgewinnung der ursprünglichen Pyridin-Einheit ist durch die Reduktion des Pyridin-*N*-Oxides mit Titantrichlorid in einer einfachen und raschen Reaktion möglich.

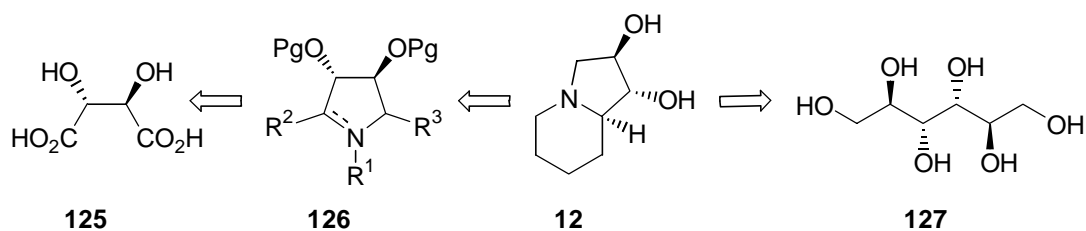
2. Untersuchungen zur polymergebundenen Synthese von Lentiginosin-Derivaten

2.1 Zielsetzung

Seit den Pionierarbeiten von *Merrifield* in den 60er Jahren werden Festphasensynthesen von Polypeptiden und Oligonucleotiden routinemäßig durchgeführt. Auf dem Gebiet der polymergebundenen Synthese von Oligosacchariden wurden gerade in letzter Zeit große Fortschritte erzielt. In den letzten Jahren stellt die Festphasensynthese von nichtoligomeren Naturstoffen eine neue Herausforderung dar, mit dem Ziel, Bibliotheken von komplexen Strukturen am festen Träger herzustellen. Hierdurch soll erreicht werden, dass neue Wirkstoffe mit interessanten biologischen Aktivitäten schneller entdeckt werden können. Es kommt deshalb vor allem der Entwicklung von effizienten Reaktionen, die unter diesen Bedingungen zum Einsatz kommen können, eine große Bedeutung zu.⁵⁹ Bedingungen, die für Reaktionen in der klassischen Synthese bestens geeignet sind, lassen sich nicht direkt auf polymergebundene Reaktionen übertragen, sondern müssen oft völlig neu optimiert werden. Unterschiede in der sterischen Hinderung, Eigenschaften der Polymermatrix und die Tatsache, dass unterschiedliche polymergebundene Intermediate nicht getrennt werden können, sind hierfür die Hauptursachen. Im Rahmen dieser Arbeit sollte ausgelotet werden, inwiefern sich eine in unserer Arbeitsgruppe entwickelte Lentiginosin-Synthese¹² auch an einem polymeren Träger durchführen lässt. Nicht der Aufbau einer Substanzbibliothek sollte zunächst im Vordergrund stehen, sondern die Testung des Konzeptes und die Optimierung der Reaktionsbedingungen.

2.1.1 Klassische Lentiginosin-Synthese

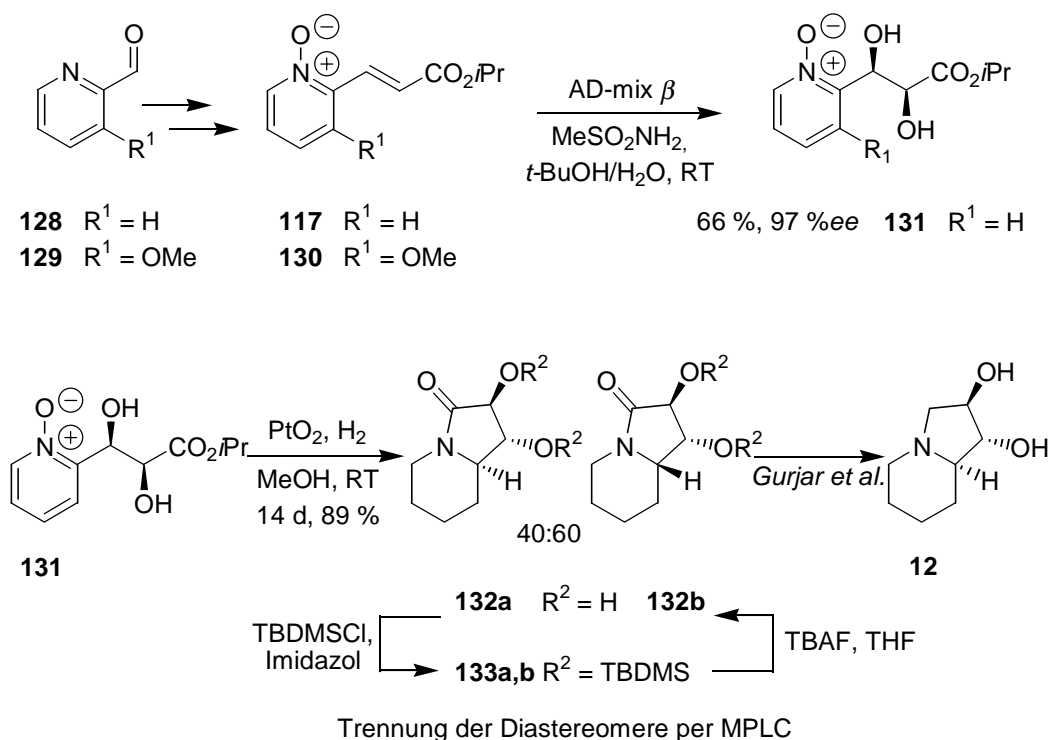
Enantioselektive Totalsynthesen von (-)- oder (+)-Lentiginosin stützten sich bisher häufig auf Edukte aus dem chiralen Pool (Schema 49).



Schema 49: Literaturbekannte Synthesestrategien zur Darstellung von Lentiginosin^{60,61,62}

In der jüngst veröffentlichten Synthese von *Singh et al.*⁶⁰ dient *D*-Mannitol **127** als Startmaterial. Viele andere literaturbekannte Synthesen wählen chirale Nitrone⁶¹ **126** ($R^1 = O$) oder substituierte Pyrrolidine⁶² als Zwischenstufen, die häufig aus *L*-Weinsäure **125** oder deren Derivaten hergestellt werden.

In unserem Arbeitskreis wurde eine Totalsynthese von (-)-Lentiginosin **12** durchgeführt, die von einfachen aromatischen Edukten **128** ausgeht (Schema 50).¹²

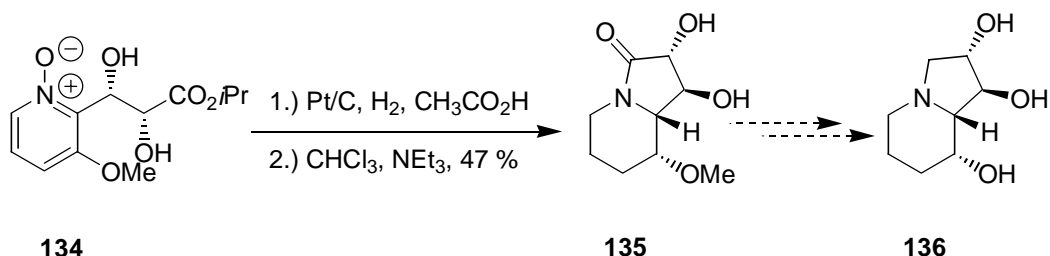


Schema 50: Darstellung von Lentiginosin **12** ausgehend von Pyridinyl-aldehyd **128**

Das aus **128** über eine *HWE*-Reaktion und anschließende Oxidation gewonnene Substrat **117** wurde mit Hilfe einer *Asymmetrischen Dihydroxylierung* (AD) nach *Sharpless* umgesetzt. Unter Einsatz von AD-mix β wurde das Diol **131** in 66 % mit 97 %ee erhalten.

Die anschließende Hydrierung mit Platindioxid führte zu einem Diastereomengemisch der beiden Lactame **132a** und **132b**, die nach TBDMS-Schützung durch MPLC getrennt werden können. Nach Entfernung der Schutzgruppen muss nur noch die literaturbekannte Reduktion⁶³ nach *Gurjar et al.* durchgeführt werden, um zur Zielverbindung **12** zu gelangen.

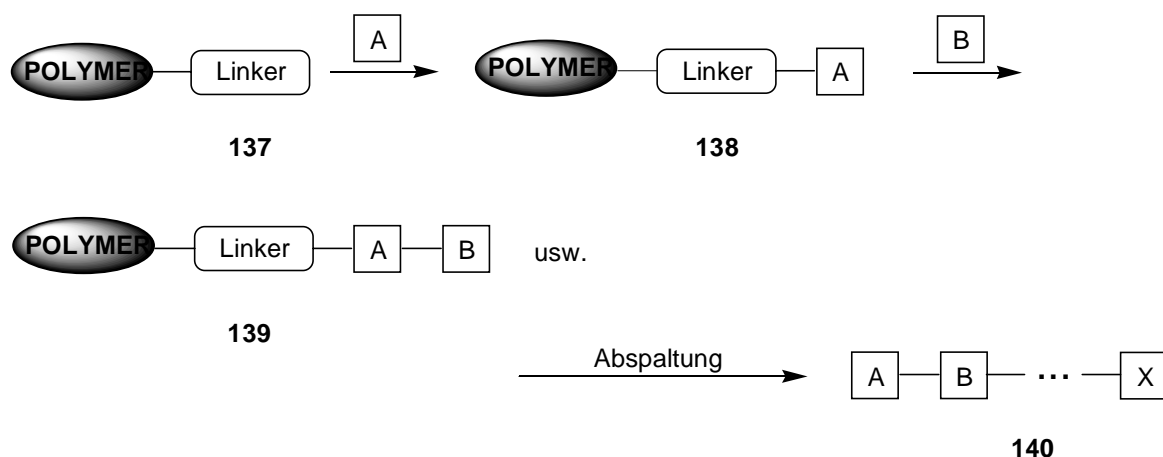
Aus der Methoxy-substituierten Verbindung **130** wurde das Dihydroxylierungsprodukt **134** mit AD-mix α hergestellt. Nach Reduktion des aromatischen Systems in **134** und Cyclisierung (Schema 51) erhielt man einen direkten Vorläufer **135** von 2,8,-Di-*epi*-Swainsonin **136**.



Schema 51: Darstellung des *epi*-Swainsoninvorläufers **135**

2.1.2 Strategie der Synthese an einem polymeren Träger

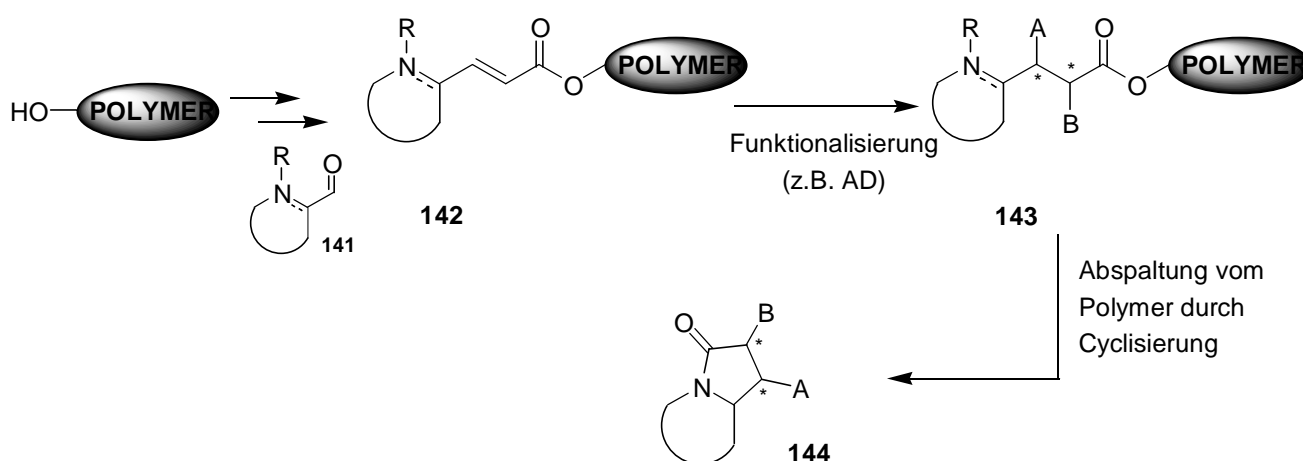
Ziel dieser Arbeit ist die Übertragung der in Schema 50 beschriebenen Synthesesequenz an einen polymeren Träger. Die vereinfachte Aufreinigung, der große Vorteil der Festphasensynthese, sollte für diese Synthesesequenz genutzt werden. Durch einfache Filtration und Waschen können Nebenprodukte und Reagentien, die im Überschuss eingesetzt werden, leicht entfernt werden. Da dieser Schritt der Reinigung unabhängig von den Eigenschaftsänderungen der angeknüpften Moleküle durchgeführt werden kann und sehr einfach in der Handhabung ist, ermöglicht dies eine Automatisierung der Aufarbeitung. Der allgemeine Ablauf einer Festphasensynthese ist in Schema 52 dargestellt.



Schema 52: Prinzip der Festphasensynthese

Man geht von einem Polymer **137** aus, das meist über einen sogenannten Linker⁶⁴ verfügt. Dieser muss über eine geeignete Funktionalität zur Anknüpfung von Molekülen verfügen, im Rahmen der Synthese stabil bleiben, aber anschließend die Möglichkeit bieten, das Substrat wieder vom Polymer abzuspalten. Über den Linker werden sukzessive die Bausteine **A**, **B**, usw. verbunden. Nach jedem Reaktionsschritt wird das am Harz gebundene Reaktionsprodukt durch Filtration und Waschen gereinigt. Nach Aufbau der gewünschten Molekülsequenz **A-B-...-X** wird das Produkt **140** vom Polymer abgespalten.

Für die Durchführung der Synthese von Lentiginosin am polymeren Träger (Schema 53), soll die Anknüpfung über eine Esterbindung erfolgen. Gezielt soll dabei auf den Einsatz eines Linkers verzichtet werden, um so eine spurlose Abspaltung zu ermöglichen. Diese sollte in einem Schritt mit dem Ringschluss zu **144** erfolgen.

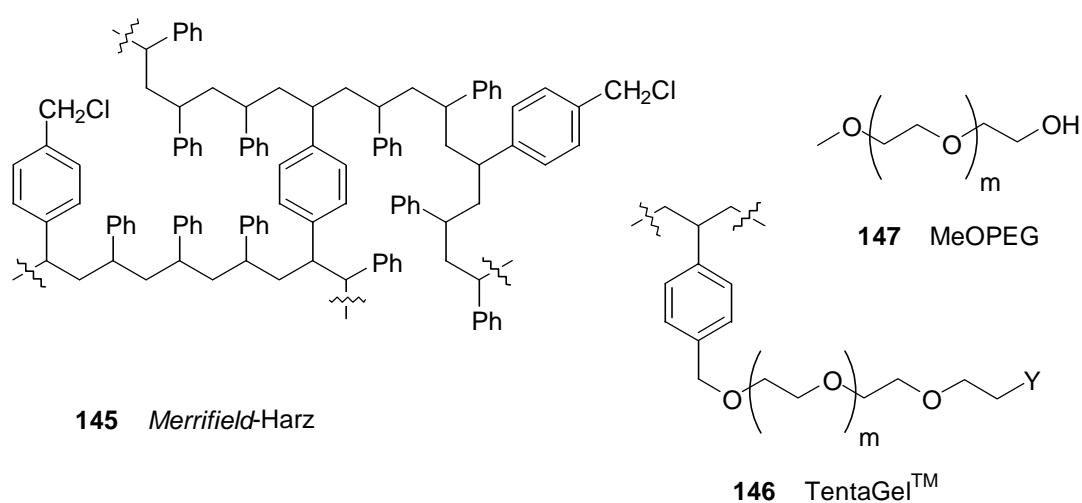


Schema 53: Strategie zur polymergebundenen Darstellung von Indolizidinanaloga **144**

Als Fernziel ist der Aufbau vielfältiger Verbindungen, ausgehend von unterschiedlichen stickstoffhaltigen Heterocyclen **141**, vorstellbar. Sowohl aromatische Systeme als auch gesättigte Sechs-, aber auch Fünfringe könnten zum Einsatz kommen. Als zweites Diversitätselement sind die Substituenten **A** und **B** in **143** zu sehen. Neben der Herstellung von Diolen ($A = B = OH$) wäre es z. B. ebenso interessant, Aminoalkohole einzuführen. Die Übertragung der AD an die Festphase würde durch die gezielte Steuerung der Chiralität die Stereoinformation als drittes Diversitätselement ermöglichen.

2.1.3 Wahl des polymeren Trägermaterials

Den Eigenschaften des polymeren Trägermaterials kommt eine entscheidende Bedeutung für die Festphasensynthese zu. Die nach wie vor am häufigsten eingesetzten Materialien sind mit Divinylbenzol quervernetzte Polystyrol- (PS)-Harze. Auch das *Merrifield*-Harz **145** gehört dieser Klasse an, bei dem über CH_2Cl -Gruppen eine Funktionalisierung erfolgen kann. Ein Nachteil dieses Harzes ist dessen schlechtes Quellvermögen in protischen Lösungsmitteln wie Wasser oder Methanol.



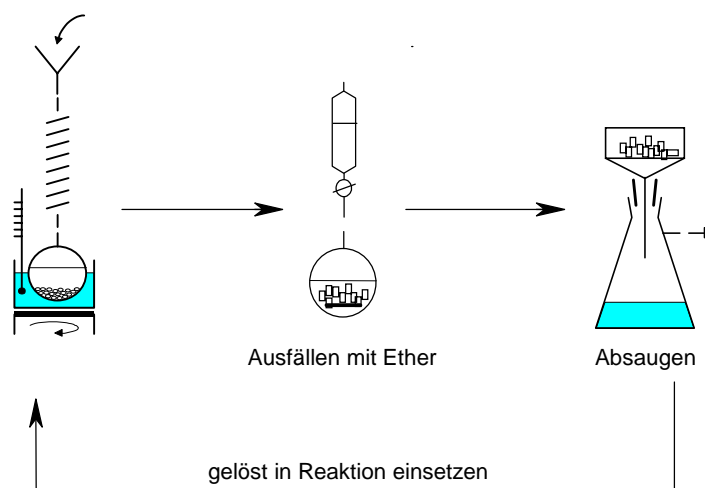
Schema 54: Für die Festphase häufig genutzte Polymere

Es kommen deshalb auch andere Polymere zum Einsatz, die Reaktionen sowohl in polar-aprotischen als auch polar-protischen Lösungsmitteln ermöglichen. Ein deutlich besseres Quellverhalten⁶⁵ in solchen Lösungsmitteln wird z. B. durch die am Polystyrolrückgrat angebrachten Polyethylenglykol-Ketten im TentaGel™ **146** erreicht. Aber auch dadurch ist der allgemeine kinetische Effekt einer Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zur Durchführung in flüssiger Phase nicht ganz zu unterbinden.⁶⁶

Ein anderes Konzept hingegen liegt beim Einsatz von Polyethylenglykol als Trägermaterial zugrunde, das für diese Arbeit genutzt wurde. Polyethylenglykole sind in gängigen organischen Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Methanol, aber auch in Wasser löslich. Es ist daher eine Durchführung der Reaktionen in Lösung möglich. Um eine Abgrenzung zu der „normalen“ Festphasensynthese deutlich zu machen, wird daher allgemein bei Verwendung von löslichen Polymeren von Flüssigphasensynthese⁶⁷ (*liquid phase*) gesprochen. Es wird hier ein deutlich ähnlicheres Verhalten der am polymer gebundenen

Reaktionspartner im Vergleich mit der klassischen Synthese beobachtet, als das bei nicht löslichen Polymeren der Fall ist.⁶⁸

Um dennoch die Vorteile einer Festphasensynthese nutzen zu können, wird nach jedem Reaktionsschritt das Polymer mit Ether, Hexan oder *i*-Propanol⁶⁹ ausgefällt. Auch eine Umkristallisation aus Ethanol ist möglich, um dann eine anschließende Reinigung durch einfache Filtration durchzuführen. In Schema 55 ist diese Vorgehensweise schematisch veranschaulicht.



Schema 55: Einsatz von PEG als Trägermaterial: Durchführen der Reaktion in Lösung, Ausfällen des Polymers, Abfiltrieren und Waschen, anschließend erneuter Einsatz in Folgereaktion

Durch Einfügen des Ausfällens als Zwischenschritt ist die Automatisierbarkeit der Aufarbeitung etwas erschwert. Beispiele in der Literatur zeigen allerdings, dass dies ebenso möglich ist wie der Aufbau von kleinen Bibliotheken.⁷⁰

Ein weiterer Vorteil des Einsatzes von löslichen Polymeren ist, dass der Reaktionsverlauf per NMR-Kontrolle verfolgt werden kann. Im Falle von MeOPEG **147** kann die Methoxygruppe als interner Standard dienen, so dass eine Bestimmung der Belegung möglich ist.

Durch die unverzweigte Struktur dieses Polymers ergibt sich keine hohe Belegungsmöglichkeit. Pro Polyethylenglykolmonomethylether-Molekül kann auch nur ein Molekül Substrat gebunden werden. Für ein Polymer der Molmasse 5000 (MeOPEG 5000), das am häufigsten zum Einsatz kommt, ist so eine maximale Belegung von 0.2 mmol/g möglich. Eine Erhöhung der Kapazität kann durch den Aufbau einer Art Dendrimerstruktur erreicht werden.⁷¹

Für die Durchführung des in Schema 53 vorgestellten Konzeptes zur Synthese von Lentiginosin-Derivaten wird ein polymeres Trägermaterial benötigt, das für den Schlüsselschritt der *Asymmetrischen Dihydroxylierung* geeignet ist. Bei dieser Vorläuferreaktion der AA, wird in sehr polaren Lösungsmittelmischungen gearbeitet. Ein gutes Quellverhalten, bzw. die Löslichkeit des Polymers auch in wässrigen Lösungen, muss daher auf jeden Fall gewährleistet sein. Zudem ist es notwendig, in dem Abspaltungsschritt auf heterogene Katalysatoren zurückgreifen zu können. In der Festphasensynthese läge somit eine zweite feste Komponente vor, was eine Reaktion deutlich verlangsamen, wenn nicht gar verhindern würde. Diese Schwierigkeit kann ebenfalls durch den Einsatz von löslichen Polymeren umgangen werden, so dass MeOPEG 5000 als Trägermaterial für unsere Anwendung gewählt wurde.

2.2 Anknüpfung von α -Halogensäuren an MeOPEG

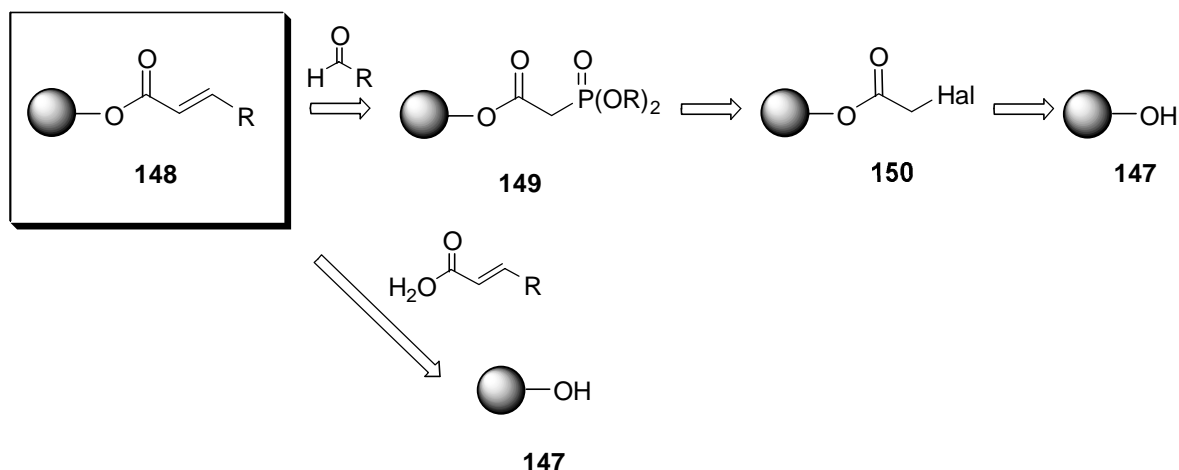
Wichtig für eine erfolgreiche Synthese am polymeren Träger ist ein hoher Umsatz in den einzelnen Reaktionsschritten, da eine Trennung des gewünschten Produktes von nicht umgesetztem Edukt und Nebenprodukten nach dem jeweiligen Reaktionsschritt nicht möglich ist. In Tabelle 7 ist veranschaulicht, welche dramatische Auswirkung ein nur minimal geringerer Umsatz des einzelnen Schrittes auf die Gesamtausbeute nach mehreren Reaktionsschritten hat.

Tabelle 7: Ausbeuten nach Durchführung mehrer Reaktionsschritte

Nr	des einzelnen Schrittes	(Gesamt-) Ausbeute [%]			
		nach 5	nach 10	nach 15	nach 20
		Reaktionsschritten			
1	99	97	90	86	82
2	95	77	60	46	36
3	90	59	35	21	12
4	85	44	20	9	4
5	80	32	11	4	1

Ein wichtiges Ziel dieser Arbeit war daher, schon im ersten Funktionalisierungsschritt einen hohen Belegungsgrad am MeOPEG zu erreichen.

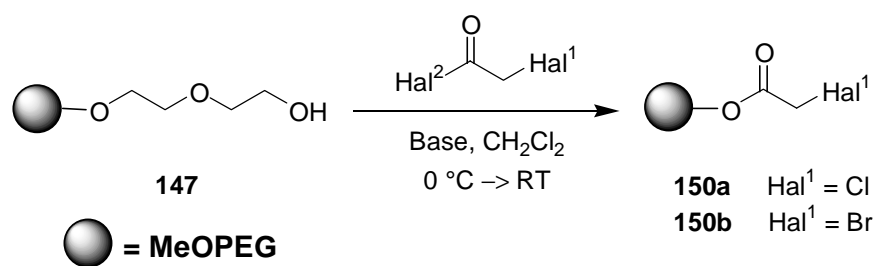
Es können verschiedene Wege gewählt werden, um zu den polymergebundenen Pyridinylacrylaten zu gelangen (Schema 56).



Schema 56: Verschiedene Strategien zur Erzeugung polymergebundener Acrylate **148**

Entweder führt man den sukzessiven Aufbau des Acrylates **148** über **149/150** am Polymer durch, oder die entsprechende Acrylsäure wird direkt mit dem Polyethylenglykol **147** verestert. Ersterer Ansatz bietet eine breitere Variationsmöglichkeit und wurde deshalb im Rahmen dieser Arbeit bevorzugt verfolgt.

Die Esterfunktion, über die die Anknüpfung an das Polymer erfolgen sollte, wurde daher durch Reaktion der freien Alkoholfunktion am MeOPEG mit Halogenacetylhalogeniden unter Einwirkung von Base geknüpft (Schema 57).



Schema 57: Funktionalisierung von MeOPEG durch Umsatz mit Halogenacetylhalogeniden

Tabelle 8: Funktionalisierung von MeOPEG-5000 mit Halogenacetylhalogeniden

Nr	Hal ¹	Hal ²	Base	Rkt. - Zeit [h]	Ausbeute [%]	Belegung 150 [%]
1	Cl	Cl	10 eq NEt ₃	25	verunreinigt	100
2	Br	Br	13 eq NEt ₃	22	verunreinigt	nicht bestimmbar
3	Cl	Cl	7.0 eq K ₂ CO ₃	20	95	100
4	Br	Br	7.0 eq K ₂ CO ₃	über Nacht	verunreinigt	nicht bestimmbar
5	Br	Cl	6.0 eq K ₂ CO ₃	23	93	100 ^a

a: aus Folgereaktion bestimmt

Um eine möglichst vollständige Belegung zu gewährleisten, wurden das Halogenacetylhalogenid und die Base in 6 bis 13-fachen Überschuss eingesetzt. Bei Verwendung von Triethylamin als Base wurde zwar das gewünschte Produkt mit einem hohen Belegungsgrad gebildet, es gelang aber auch trotz mehrfachem Ausfällen und Umkristallisieren nicht, das Produkt aufzureinigen. Erst der Einsatz von Kaliumcarbonat als Base ermöglichte es, die PEG-Ester **150a** und **150b** in reiner Form zu isolieren. Es wurden sowohl die Chlor- als auch Bromacetylhalogenide als Substrate untersucht. Im Falle der Chlorverbindung **150a** konnte, bei 95 % Ausbeute, eine Belegung von 100 % laut NMR erreicht werden.

Anhand dieses Beispiels soll gezeigt werden, in welcher Weise die Bestimmung des Umsatzes erfolgte (Abbildung 6). Als interner Standard dient das Signal des Methylethers bei 3.38 ppm. Dieses Signal fällt mit den ¹³C-Sateliten (3.32-3.38 ppm) zusammen, die sich symmetrisch um das zugehörige große PEG-Signal (3.50-3.75 ppm) anordnen. Um nun einen verwertbaren Integralwert der Methylprotonen zu erhalten, muss der Wert der links erscheinenden ¹³C-Sateliten (3.88-3.96 ppm) abgezogen werden. In diesem Falle entspricht also ein Proton $(5.849 - 2.847) / 3 = 1.001$. Das Integral der CH₂-Gruppen beträgt 2.000 bzw. 2.041, so dass in Bezug auf die CH₃-Gruppe eine Belegung von 100 % gegeben ist.

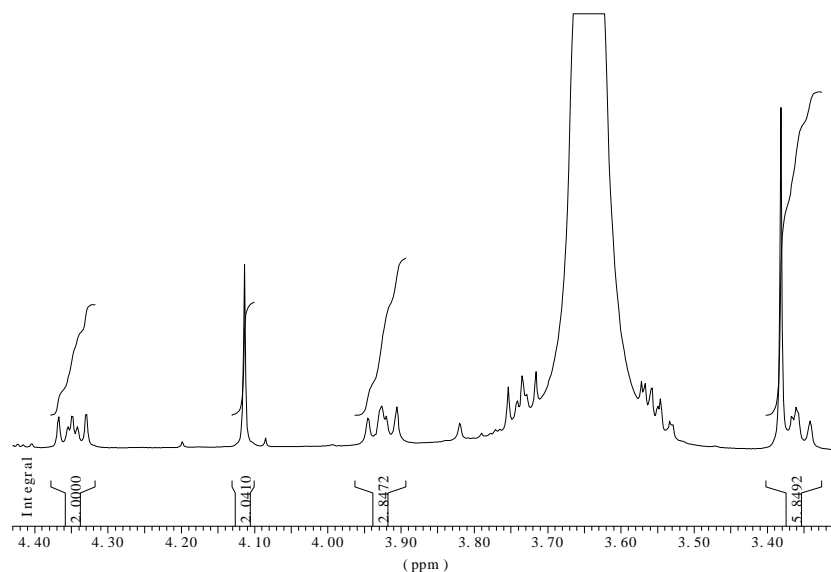
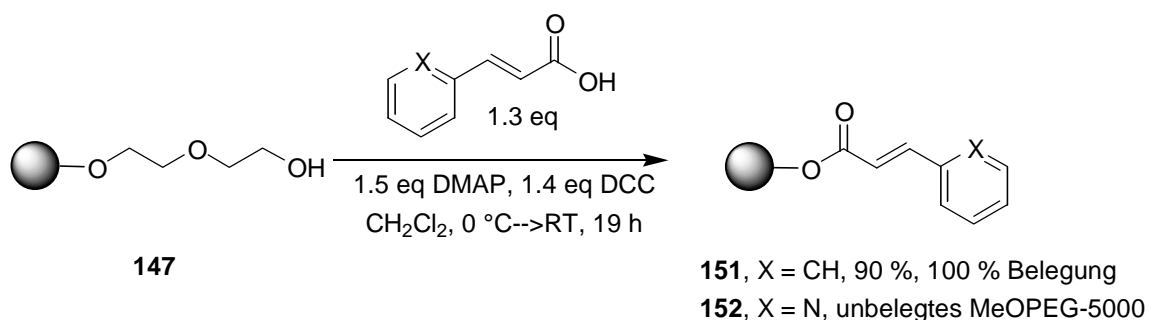


Abbildung 6: ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): Bestimmung der Belegung von Chloressigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)-ester (**150a**)

Mit Bromacetylhalogeniden verlief die Veresterung ebenfalls erfolgreich. Da aber im Protonen-Spektrum die Signale der Methylen-Protonen in Nachbarstellung zum Bromsubstituenten mit den ^{13}C -Satelliten des MeOPEGs zusammenfallen, konnte der Belegungsgrad auf dieser Stufe nicht bestimmt werden. Folgereaktionen lieferten Produkte in 100 % Belegung (Tabelle 9), daher lässt sich rückschließen, dass auch dieser erste Funktionalisierungsschritt quantitativ verlaufen sein muss.



Schema 58: Anknüpfung an MeOPEG durch DCC-Kupplung

Die zweite oben erwähnte Variante, die Bildung der Esterbindung ausgehend von Acrylsäuren durch direkte Anknüpfung an MeOPEG ohne den Einsatz von Linkern, ist für Zimtsäure in der Literatur beschrieben.⁷²

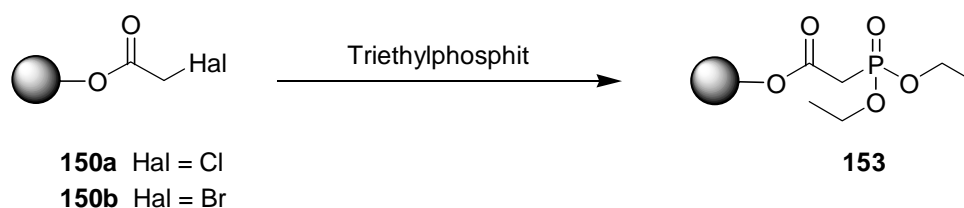
Da das so gewonnene Substrat **151** ($X = \text{CH}$) (Schema 58) für diese Arbeit als Referenzsystem von Interesse ist, wurde ausgehend von Zimtsäure und MeOPEG durch Kupplung mit DCC das gewünschte Produkt in 90 % Ausbeute und 100 % Belegung analog zur Literatur hergestellt. Eine Übertragung dieser Methode auf die entsprechende 2-Pyridinyl-Verbindung **152** gelang nicht. Nach 19 h Reaktionszeit wurde in diesem Falle ($X = \text{N}$) nur das unbelegte Polymer zurückgewonnen.

2.3 Darstellung MeOPEG-gebundener Acrylate

2.3.1 Arbuzow-Reaktion am polymeren Träger

Die *Arbuzow*- oder auch sogenannte *Michael-Arbuzow*-Reaktion ermöglicht die Herstellung alkylierter Ester fünfwertiger Phosphorsäuren durch die Umsetzung von Alkylhalogeniden mit dreiwertigen Phosphorsäureestern.⁷³ Mit Hilfe dieser Reaktion wurde die Herstellung der für eine *HWE*-Reaktion benötigten polymergebundenen Edukte **153** durchgeführt. Dabei dienen die in B.2.2 vorgestellten Halogenessigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**150**) als Ausgangsmaterial (Schema 59, Tabelle 9). Die Durchführung der Reaktion in flüssiger Phase erfolgt im Normalfall durch Refluxieren der nahezu äquimolar eingesetzten flüssigen Edukte ohne Lösungsmittel und anschließendes Abdestillieren des Produktes.

Eine Übertragung dieser Reaktionsführung auf das MeOPEG-gebundene Substrat **150a** oder **150b** ist nicht möglich, denn ein Äquivalent Triethylphosphit ist nicht in der Lage, die entsprechende Menge an Polymer zu lösen.



Schema 59: *Arbuzow*-Reaktion am polymeren Träger

Es wurde daher zunächst versucht mit Toluol als Lösungsmittel zu arbeiten. Bei Einsatz von Chloressigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**150a**) und 5 eq Triethylphosphit wurde allerdings nach 48 h Reflux nur das Edukt zurück erhalten. Die Vermutung, dass eventuell die Limitierung der Reaktionstemperatur durch den Einsatz von Toluol als Lösungsmittel die Umsetzung verhindert, führte zu der Verwendung von höher siedenden Lösungsmitteln. Bei Verwendung von Mesitylen stellte sich heraus, dass eine Erhöhung der Temperatur allein nicht zum Erfolg führt (Tabelle 9, Eintrag 2), sondern auch ein höherer Überschuss an Triethylphosphit notwendig ist.

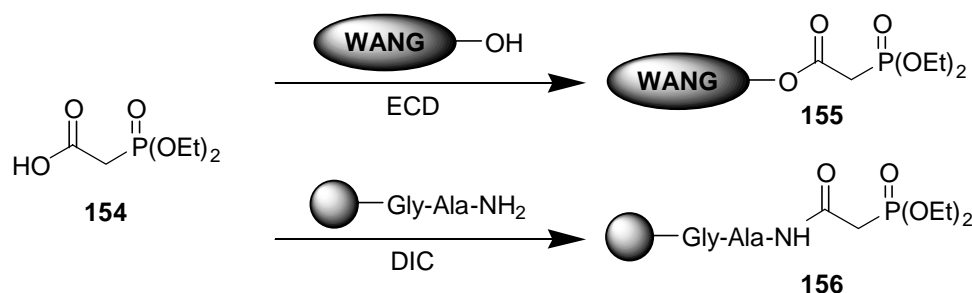
Bei Verwendung von höheren Äquivalenten (ab ca. 40 eq) ist es möglich, ohne Lösungsmittel zu arbeiten, da in der Hitze die Löslichkeit des MeOPEG in Triethylphosphit ausreicht, um eine homogene Reaktionsmischung herzustellen. Die besten Ergebnisse in Bezug auf

Ausbeute und Belegung (Tabelle 9, Eintrag 7-8), wurden ausgehend von der Chlorverbindung **150a** durch Verwendung hoher Überschüsse an Triethylphosphit ohne zusätzliches Lösungsmittel erreicht. Beim Einsatz von 78 eq Triethylphosphit konnte nach 8 h das gewünschte Produkt mit 98 % Belegung in 98 % Ausbeute erhalten werden. Wurden 38 eq Triethylphosphit eingesetzt, wurde ein Belegungsgrad von 100 % nach 21 h Reaktionszeit erreicht. Auch das entsprechenden Brom-Analogon **150b** wurde als Substrate untersucht. Unter Verwendung von Mesitylen als Lösungsmittel wurde durch den Einsatz von 50 eq Triethylphosphit ein Belegungsgrad von 100 % und eine Ausbeute von 80 % erreicht. Eine Übersicht über diese Ergebnisse ist in Tabelle 9 zusammengestellt.

Tabelle 9: MeOPEG-gebundene *Arbuzow*-Reaktion

Nr	Hal	LM	Triethyl- phosphit [eq]	Temp. [°C]	Rkt. – Zeit [h]	Ausbeute [%]	Belegung [%]
1	Cl	Toluol	5	120	48	Edukt	---
2	Cl	Mesitylen	7	180	15	Edukt	---
3	Cl	---	49	140	24	92	26
4	Br	Mesitylen	50	140	15	80	100
5	Br	---	165	140	20	87	90
6	Cl	---	38	140	21	91	100
7	Cl	---	78	160	8	98	98

Die Darstellung der MeOPEG-gebundenen Diethylphosphonoessigsäure **153** stellt eine Neuerung dar. Bisher wurden polymergebundene *HWE*-Reagentien nur durch Kupplung mit der freien Säure dargestellt (Schema 61).⁷⁴



Schema 60: Literaturbeispiele zur Darstellung von *HWE*-Reagentien

In den Arbeiten von *Wipf* und *Henninger*⁷⁴ ist die Kupplung von Diethylphosphonoessigsäure (**154**) an *Wang*-Harz beschrieben. Auch mit PEG als polymeren Träger wurde die Anknüpfung der *HWE*-Phosphorkomponente beschrieben. Hierbei wird über eine Reihe zwischengeschalteter Aminosäuren über eine Amidbindung die Diethylphosphonoessigsäure (**154**) angeknüpft.⁷⁵

Ein großer Vorteil in der von uns angewendeten Zweistufen-Synthese liegt in der größeren Flexibilität, die dieser Ansatz ermöglicht. Es ist nicht nur an einen Einsatz der Halogenessigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**150**) in einer Vielzahl von verschiedenen Reaktionen zu denken, sondern auch in der *Arbuzow*-Reaktion könnten anders substituierte Phosphorester Verwendung finden.

2.3.2 *HWE-Reaktionen am polymeren Träger*

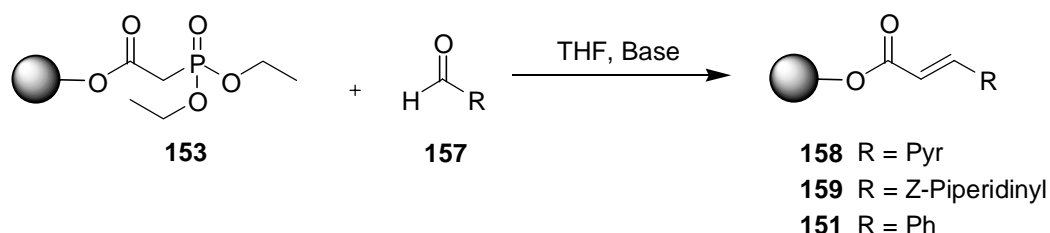
Die nahe mit der *Wittig*-Reaktion verwandte *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion (*HWE*) ist eine in der klassischen Synthese gut eingeführte Methode zur Knüpfung von C=C-Doppelbindungen. Die Entwicklung einer polymergebundenen Variante dieser Synthese ist von hohem Interesse, da die Bildung von C-C-Knüpfungen gerade für den Aufbau von Nicht-Oligomeren-Wirkstoff-Bibliotheken an der Festphase eine wichtige Rolle spielt.

Es kann entweder ein polymergebundener Aldehyd mit der Phosphorkomponente umgesetzt werden,⁷⁶ oder es wird eine entsprechend immobilisierte Phosphonoessigsäure **153** verwendet. Letzt genannter Weg wurde in dieser Arbeit beschritten.

In der Literatur werden eine Reihe von verschiedenen Bedingungen für die *HWE*-Reaktion beschrieben. Als Lösungsmittel werden im Allgemeinen Acetonitril oder Tetrahydrofuran eingesetzt. An *Wang*-Harz gebundene Substrate wurden erfolgreich unter Verwendung von KO^tBu⁷⁴, KHMDs⁷⁷ oder LiHMDs⁷⁸ umgesetzt. Durch DBU in Kombination mit Lithiumbromid konnten α - β -ungesättigte Aldehyde mit Diethylphosphonoessigsäure, die über eine Amid-Bindung an *Rink*-Amid als Harz gebundenen war, umgesetzt werden.⁷⁹ Das in Schema 61 gezeigte PEG-gebundene Substrat **156** reagierte mit Hilfe von 11 eq Triethylamin als Base - unter Zusatz von Lithiumbromid - mit z. T. sehr guten *E*-Selektivitäten zu den gewünschten Olefinen.⁷⁵

Im Rahmen dieser Arbeit sollte das direkt über eine Esterknüpfung mit MeOPEG verbundene Phosphonat **153** vor allem mit Pyridin-2-carbaldehyd umgesetzt werden (Schema 61). Da Pyridinylacrylate bereits unter konventionellen Bedingungen sehr erfolgreich mit der *Roush*-Methode (vgl. B.1.3.1) erzeugt werden konnten, wurde auch für die Versuche am polymeren Träger Triethylamin als Base gewählt. Als Salz wurde Lithiumbromid eingesetzt.

Eine Durchführung mit 11 eq Aldehyd **157** (R = Pyr) und 11 eq Base führte nur zu einem mäßigen Umsatz (37 %). Erst der Einsatz von 20 eq **157** (R = Pyr) führt zu einem Umsatz von 95 % in Ausbeuten von 86 %. Mit 2-Pyridinylaldehyd **157** (R = Pyr) als Substrat wurde auch der Einsatz anderer Basen getestet. Die Verwendung von DBU oder NaH führte jedoch zu keiner Verbesserung. Die Belegung sank im Falle von DBU auf 90 % und unter Einfluss von NaH konnte nur 68 % Umsatz beobachtet werden.



Schema 61: HWE-Reaktion an MeOPEG-gebundenen Phosphono-Estern

Tabelle 10: MeOPEG-gebundene HWE-Reaktion

Nr	R	Aldehyd 157 [eq]	Base	T [°C]	Rkt. – Zeit [h]	Ausbeute [%]	Belegung [%]
1	2-pyridyl	20	20 eq DBU	50	14	47	68
2	2-pyridyl	20	20 eq NaH	70	34	67	90
3	2-pyridyl	20	20 eq NEt ₃ / 21 eq LiBr	RT	110	86	95
4	2-N-Z-piperidyl	20	20 eq NEt ₃ / 21 eq LiBr	70	62	40	80
5	phenyl	20	20 eq NEt ₃ / 21 eq LiBr	63	64	84	59

Neben Pyridinylaldehyd wurde versucht, auch einen Z-geschützten Piperidin-Ring durch diese Methode einzuführen. Unter den für das Pyridinderivat **158** optimierten Bedingungen gelang allerdings nur die Isolierung von 40 % des gewünschten Produktes **159** (R = Z-Piperidiny) bei einer Belegung von 80 %.

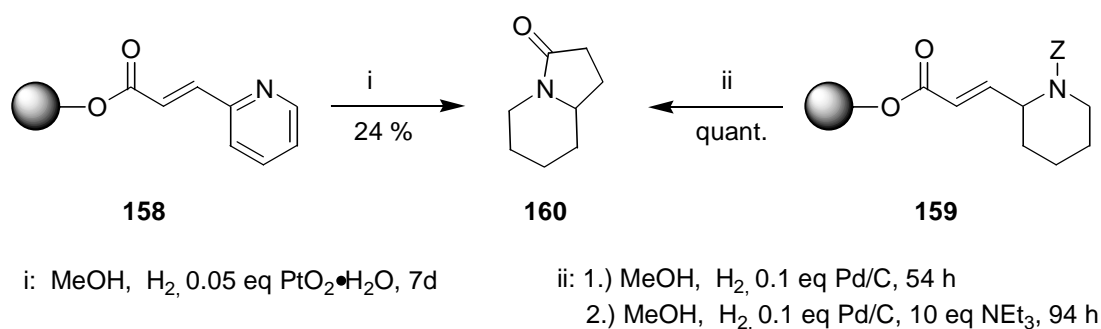
Die Darstellung von MeOPEG-gebundener Zimtsäure **151** über eine HWE-Reaktion erwies sich als deutlich ineffizienter als die direkte Anknüpfung über eine Veresterung (vgl. Schema 58), welche quantitativ verlief. Nach 64 h wurde das nur zu 59 % mit Produkt belegte Polymer **151** in 84 % Ausbeute gewonnen.

2.3.3 Vorversuche zur Abspaltung vom Polymer durch Cyclisierung

Die Synthesestrategie (Schema 53) sieht vor, das Produkt **144** in einem letzten Cyclisierungsschritt gleichzeitig vom Polymer abzuspalten.

Der Vorteil dieser Methode, die in der angelsächsischen Literatur auch unter *cyclation/cleavage strategy* oder *cyclative cleavage*⁸⁰ bekannt ist, liegt vor allem darin, dass eine spurlose Ablösung vom Polymer möglich ist. Zusätzlich stellt sich ein Aufreinigungseffekt in diesem letzten Schritt ein.⁸¹ Es können nur polymergebundene Moleküle in diesem Schritt reagieren, die auch die notwendigen Funktionalitäten aus der vorausgehenden Sequenz mitbringen. Wurde in einem Reaktionsschritt kein vollständiger Umsatz erreicht, im Falle dieser Arbeit z. B. bei der HWE-Reaktion, bleibt das unumgesetzte Substrat im Cyclisierungs-Schritt auf dem Polymer zurück.

Um zu testen, inwieweit dieser letzte Schritt einer Lactam-Bildung durch Hydrierung des Pyridin-Kernes überhaupt erfolgversprechend ist, wurden bereits auf der Stufe des Pyridinyl-acrylates die ersten Vorversuche hierzu gemacht (Schema 62).



Schema 62: Vorversuche zur Abspaltung vom polymeren Träger

Das PEG-gebundene Pyridinylacrylat **158** wurde dazu sieben Tage, in Methanol gelöst, unter Platindioxid-Katalyse Wasserstoffatmosphäre unter Normaldruck ausgesetzt. Anschließend konnte nach Ausfällen des MeOPEGs aus dem Filtrat 24 % des Indolizidinons **160** erhalten werden. Der Belegungsgrad des re-isolierten Polymers hingegen sank entsprechend von 95 % auf 62 %.

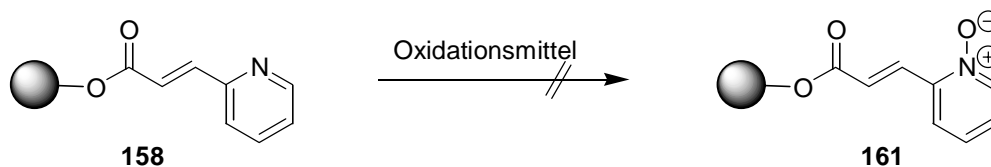
Die Tatsache, dass bei der Synthese unter herkömmlichen Bedingungen die Hydrierung des Pyridinringes 14 Tage dauert und in diesem Falle eine zusätzliche Doppelbindung hydriert werden musste, lässt darauf hoffen, dass unter optimierten Bedingungen die gewählte Strategie erfolgreich angewendet werden kann. Ein weiteres Indiz dafür, dass die Abspaltung vom Trägermaterial auf diese Weise erfolgen kann, liefert die erfolgreiche Cyclisierung des Z-Piperidinylacrylates **159**. Hierbei war es möglich quantitativ das Abspaltungsprodukt nach Hydrierung zu isolieren.

2.4 Funktionalisierungsversuche MeOPEG-gebundener Acrylate

2.4.1 Oxidationsversuche MeOPEG-gebundener 2-Pyridinylacrylate

Um zu den in der homogenen Synthese eingesetzten Substraten für die *Asymmetrische Dihydroxylierung* **117** zu gelangen, muss der Pyridin-Stickstoff als *N*-Oxid geschützt werden. Für die nicht polymergebundenen Substrate wurde erfolgreich *m*-CPBA und Wasserstoffperoxid in Kombination mit Essigsäure eingesetzt.¹²

Der Versuch, mit letzterer Methode **158** zu oxidieren, scheiterte selbst bei Einsatz von bis zu 200 eq des Oxidationsmittels. Es konnte lediglich Edukt zurückgewonnen werden, dessen Belegung von 90 % vor der Reaktion auf 67 % abgenommen hatte (Schema 63, Tabelle 11).



Schema 63: Oxidationsversuche des PEG-gebundenen Pyridinylacrylates

Tabelle 11: Versuche zur Oxidation von PEG-gebundenem Pyridinylacrylat **158**

Nr	Oxidationsmittel	[eq]	LM	Belegung Edukt [%]	T [°C]	Rkt. – Zeit [h]	Belegung rückgew. Edukt [%]
1	H ₂ O ₂ /HOAc	200	---	90	60	25	67
2	<i>m</i> -CPBA	12	CH ₂ Cl ₂	95	40	25	unbelegtes PEG
3	DMD	10	CH ₂ Cl ₂	94	0	1.5	70

Die Verwendung von *m*-CPBA in der Festphasensynthese ist vor allem im Zusammenhang mit Epoxidierungen beschrieben.⁸² Für die Oxidationsversuche von **158** kamen 12 eq *m*-CPBA zum Einsatz. Nach einem Tag konnte nur noch völlig unbelegtes Polymer zurückgewonnen werden. Eine ähnliche Abspaltung vom Trägermaterial wird von *Rotella* beschrieben.⁸³ In dieser Veröffentlichung wird von geringen Ausbeuten berichtet, die durch

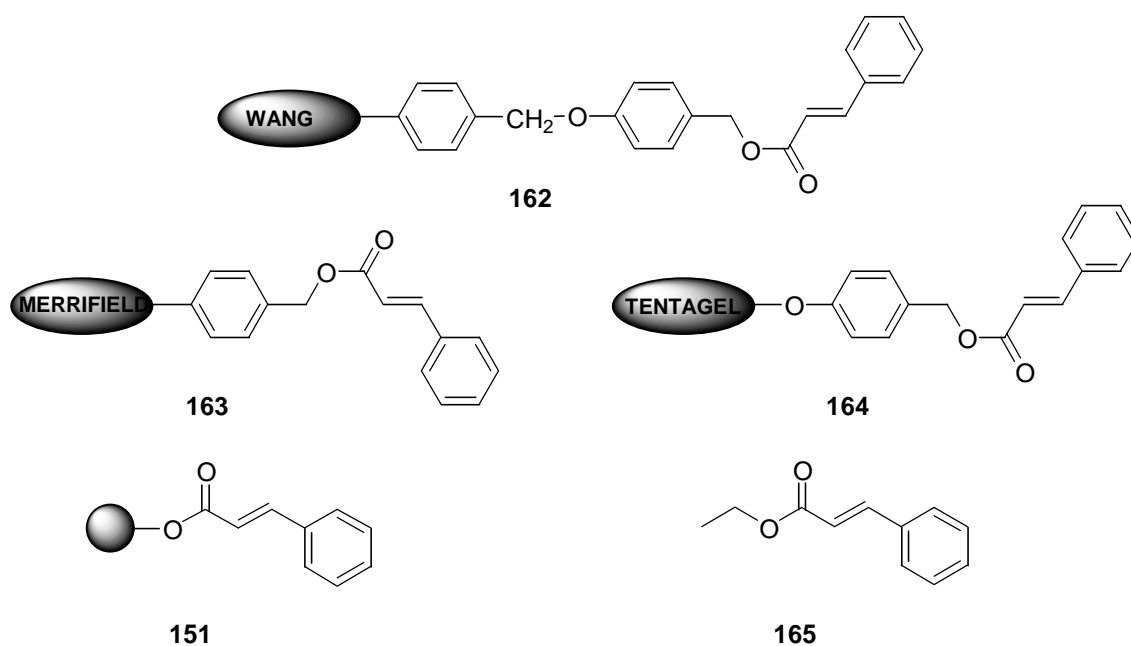
Abspaltung des Substrates von dem Urethan-Linker am *Wang*-Harz im aciden Medium der Epoxidierung mit *m*-CPBA verursacht werden.

Als drittes Oxidationsmittel zur Erzeugung von **161** wurde Dimethyldioxiran eingesetzt. Aber auch hier konnte lediglich eine partielle Abspaltung vom Polymer beobachtet werden. Der Belegungsgrad sank bereits nach 1.5 h von 94 % auf 70 %.

2.4.2 Versuche zur Dihydroxylierung MeOPEG-gebundener Substrate

Die *Asymmetrische Dihydroxylierung* nach *Sharpless* stellt den Schlüsselschritt in der Synthesesequenz zur Darstellung von Lentiginosin dar (Schema 50). Diese Vorläuferreaktion der in Kapitel B.1 vorgestellten *Asymmetrischen Aminohydroxylierung* ist mechanistisch nahe mit dieser verwandt. Üblicherweise werden auch die gleichen chiralen Liganden verwendet. Die dirigierende Richtung von (DHQ)₂PHAL bzw. (DHQD)₂PHAL auf die Ausbildung der Stereozentren kann nach dem selben Modell vorhergesagt werden (vgl. B.1.1, Schema 21).

Die Reaktion ist in homogener Phase sehr gut etabliert und es gibt eine Vielzahl von Veröffentlichungen, die sich mit der Immobilisierung der dafür verwendeten chiralen Liganden beschäftigen.⁸⁴ Die Anwendung auf polymergebundene Substrate wurde erstmals 1997 von *Janda et al.* beschrieben.⁷²

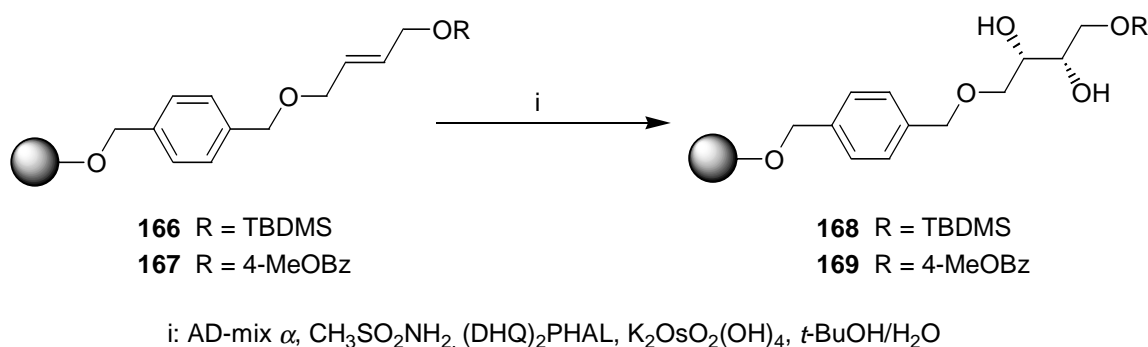


Schema 64: Von *Janda et al.* getestete Substrate für die AD

Trans-Zimtsäure wurde in diesen Untersuchungen an verschiedene polymere Träger angebunden. Sowohl zwei gering Divinylbenzol-vernetzte Polystyrol-Harze (*Merrifield*- und *Wang*-Harz), als auch das Propfcopolymerisat Polystyrol-Polyethylenglycol TentaGelTM kamen als unlösliche Polymere zum Einsatz. Im Vergleich dazu wurde sowohl die an MeOPEG gebundene Zimtsäure **151**, als auch Zimtsäureethylester (**165**) untersucht. Bei Verwendung von Kaliumhexacyanoferrat als Oxidationsmittel können nur für das an MeOPEG und TentaGelTM gebundene Substrat nahezu quantitative Umsätze mit sehr guten Enantioselektivitäten erzielt werden. Bei den anderen unlöslichen polymeren Trägern kann erst durch Ersatz mit NMO ein Umsatz beobachtet werden, allerdings mit niedrigeren *ee*-Werten.

In den von *Sharpless* entwickelte Standardvorschrift der AD werden pro mmol Substrat 10 ml Lösungsmittel (*t*-Butanol/Wasser 1:1) und 1.4 g AD-mix eingesetzt. Diese Mischung der für die AD benötigten Reagenzien ist kommerziell erhältlich. Sie enthält Kaliumosmat als Katalysator, Kaliumhexacyanoferrat(III) als Co-Oxidans, Kaliumcarbonat und (DHQ)₂PHAL (AD-mix α) oder (DHQD)₂PHAL (AD-mix β). Die Mengen sind so berechnet, dass bei Einhaltung der Standardvorschrift 0.2 mol % Kaliumosmat und 1 mol % chiraler Ligand vorliegen.

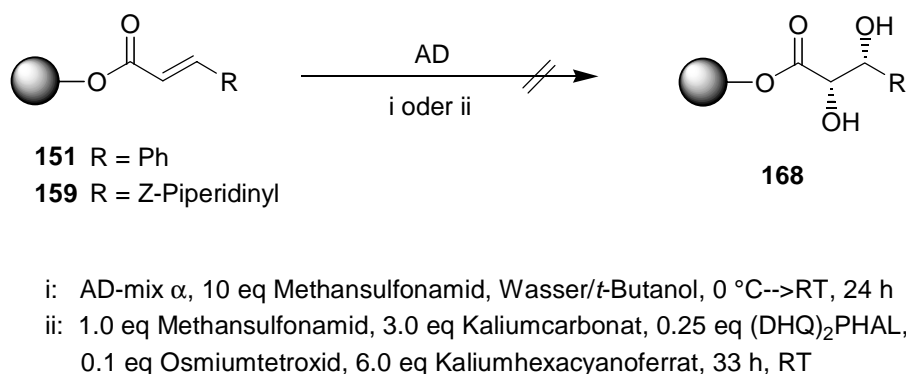
Eine Übertragung dieser Mengenverhältnisse auf polymergebundene Reaktionen ist allein aus Löslichkeitsgründen unmöglich, denn 1 mmol MeOPEG gebundenes Substrat entspricht ca. 5 g. Die von *Janda et al.* veröffentlichte Vorschrift verzichtet daher auf den Einsatz von AD-mix. Es wird nicht Kaliumosmat, sondern Osmiumtetroxid (0.1 eq), Kaliumhexacyanoferrat (6 eq), Kaliumcarbonat (3 eq) und Methansulfonamid (1 eq) verwendet. Für 0.125 mmol Substrat werden 4 ml der Wasser/*t*-Butanol-Lösung eingesetzt. Eine weitere Vorschrift zur Dihydroxylierung an MeOPEG gebundenen Substraten **166/167** wurde an unserem Arbeitskreis entwickelt (Schema 65).⁸⁵



Schema 65: Asymmetrische Dihydroxylierung mit AD-mix am polymeren Träger

Die Umsetzung von MeOPEG-gebundenen Allylalkoholen **166/167** gelingt unter Verwendung von 1 g AD-mix pro 0.2 mmol polymergebundenen Substrat in 10 ml Wasser/*t*-Butanol (1:1). Zur Beschleunigung der Reaktion wurde standardmäßig Methanosulfonamid als Additiv zugesetzt.

Im Rahmen dieser Arbeit kamen für die AD-Versuche sowohl das der Literatur entsprechende Referenzsystem von MeOPEG-gebundenem Zimstsäureester **151**, als auch das polymergebundene Z-Piperidinylacrylat **159** zum Einsatz (Schema 66).



Schema 66: Versuche der *Asymmetrischen Dihydroxylierung* von **151** bzw. **159**

Beide Methoden der AD (i/ii) ergaben im Falle von **151** nach der Aufarbeitung nur unbelegtes Polyethylenglykol. Um abzuklären, inwieweit allein die basischen Bedingungen diese Abspaltung bewirken, wurde das Substrat mehrere Tage mit Kaliumcarbonat gerührt. Nach analoger Aufarbeitung konnte in diesem Falle aber das Edukt re-isoliert werden. Auch die Versuche **159** zum entsprechenden Diol **168** umzusetzen scheiterten. Hier konnte nach Reaktion nur noch ein sehr schwach, mit einem nicht eindeutig identifizierbaren Produkt belegtes MeOPEG erhalten werden. Es scheint also die Esterbindung unter den AD-Bedingungen partiell zur Hydrolyse zu neigen. In flüssiger Phase konnte ein ähnliches Phänomen bei der Dihydroxylierung von 1-Oxy-pyridin-2-yl-acrylsäureethylester beobachtet werden. Wohl aufgrund einer partiellen Verseifung lieferte diese Verbindung deutlich schlechtere Ausbeuten als der stabilere *i*-Propylester.¹²

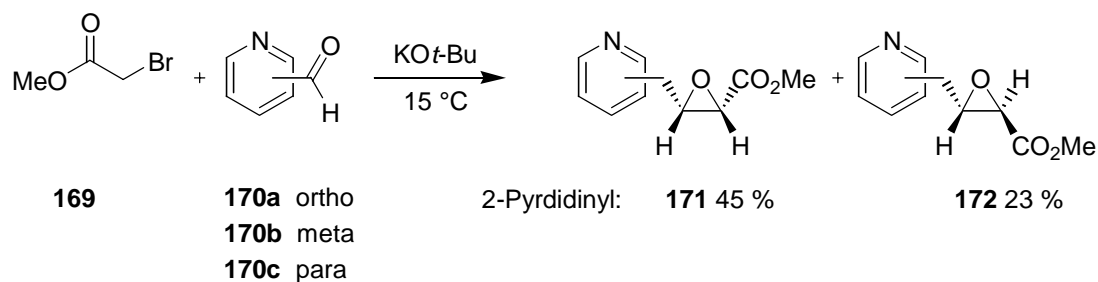
Da diese Vorversuche den Schlüsselschritt der AD als problematisch erscheinen lassen, und zugleich auch die Herstellung des PEG-gebundenen Pyridin-*N*-Oxids **161** als Edukt Schwierigkeiten bereitet, wurde nach alternativen Wegen gesucht, das Zielmolekül zugänglich zu machen.

2.5 MeOPEG-gebundene Halogenessigsäure – geeignetes Ausgangsmaterial für die Kupplung mit Aldehyden?

2.5.1 Versuche einer polymergebundenen Darzens-Glycidestersynthese

Ein denkbarer Zugang zu polymergebundener 2,3-Dihydroxy-3-pyridin-2-yl-propionsäure liegt in der Synthese des Glycidesters **173** als Vorläufer (Schema 68). Dieser Ansatz würde zudem eine flexible Route nicht nur zu Diolen, sondern z. B. auch zu Aminoalkoholen eröffnen. Eine direkte Epoxidierung der Doppelbindung des MeOPEG-gebundenen Pyridinylacrylates dürfte aufgrund der elektronenziehenden Wirkung des Pyridinringes erschwert sein.

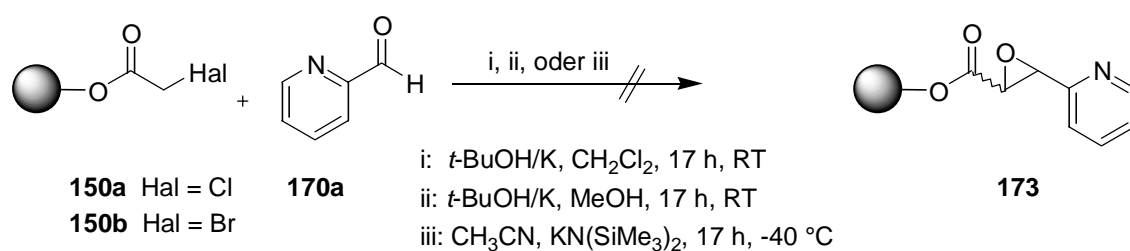
Der Aufbau der Epoxide **171/172** durch eine *Darzens*-Glycidestersynthese ausgehend von Bromessigsäuremethylester **169** und Pyridincarbaldehyden **170** ist bekannt (Schema 67).⁸⁶



Schema 67: *Darzens*-Glycidestersynthese von Pyridincarbaldehyden **170**

Die Möglichkeit einer Übertragung dieser Reaktion auf MeOPEG-gebundene Chlor- bzw. Bromessigsäure **150a/150b** soll im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden.

In der Originalliteratur wird die Halogenverbindung **169** ohne weiteren Zusatz von Lösungsmittel mit dem Aldehyd **170** unter Verwendung von frisch hergestelltem Kaliumtertbutanolat umgesetzt. Da, um das polymer gebundene Substrat **150** in Lösung zu bringen, die eingesetzte Aldehydmenge von 5-7 eq nicht ausreichte, wurden verschiedene Lösungsmittel zugesetzt (Schema 68).

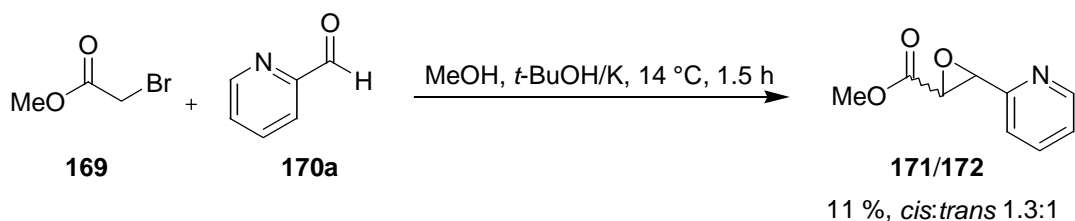


Schema 68: Versuche zur *Darzens*-Glycidestersynthese an MeOPEG

Sowohl bei Verwendung von Methanol als auch von Dichlormethan konnte nur unbelegtes Trägermaterial zurück gewonnen werden. Auch der Einsatz einer anderen Base, wie KHMDS in Acetonitril bei – 40 °C, führte zu einer Abspaltung.

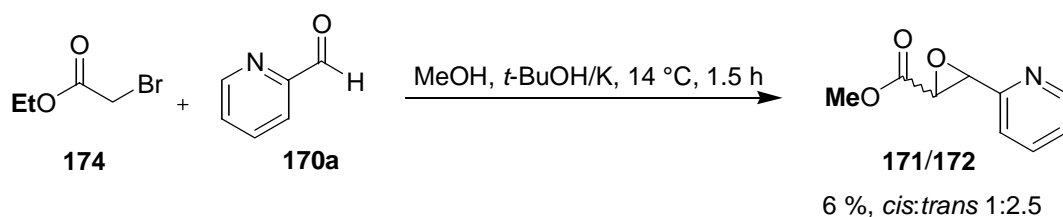
Diese Ergebnisse legten die Durchführung einer Kontroll-Reaktion mit nicht-polymergebunden Substraten nahe. Eingesetzt wurden Bromessigsäuremethylester **169** und Bromessigsäureethylester **174** (Schema 69, Schema 70).

In beiden Fällen wurde Methanol als zusätzliches Solvens verwendet, um eine Vergleichbarkeit mit der Durchführung der Festphasenreaktion herzustellen.



Schema 69: Umsetzung von Bromessigsäuremethylester mit Pyridinyl-2-carbaldehyd (**170a**)

Unter diesen Bedingungen wurden aus dem Methylester **169** nur 11 % Produkt **171/172** in einem *cis:trans*-Verhältnis von 1.3:1 gewonnen.

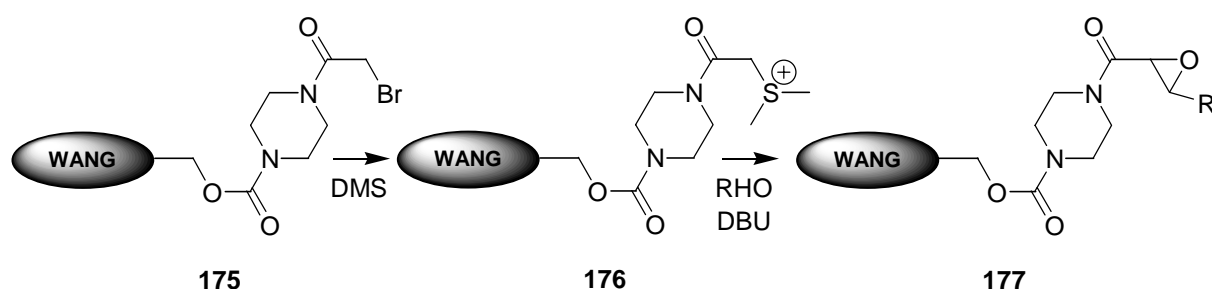


Schema 70: Umsetzung von Bromessigsäureethylester mit Pyridinyl-2-carbaldehyd

Der Einsatz von Methanol als Co-Solvens führte im Falle des Bromessigsäureethylesters **174** zu einer Umesterung. Als einziges Produkt konnten 6 % des entsprechenden Methylesters **171/172** in einem *cis:trans*-Verhältnis von 1:2.5 erhalten werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die gewählten Bedingungen die Esterbindung angreifen, über welche die Anknüpfung an das Polymer erfolgen sollte. Es müsste daher nach deutlich milderen Methoden Ausschau gehalten werden oder über den Einsatz von Linkern nachgedacht werden, um eine Übertragung der *Darzens*-Glycidester-Synthese ans Polymer zu ermöglichen.

Nach Abschluss dieser Untersuchungen erschien die Arbeit von *Peschke et al.*,⁸⁷ in welcher über eine Sulfonium-Ionen-vermittelte *Darzens*-Reaktion Wang-Harz-gebundene Substrate mit Aldehyden umgesetzt werden.



Schema 71: Sulfonium-Ionen-vermittelte *Darzens*-Glycidestersynthese am Wang-Harz

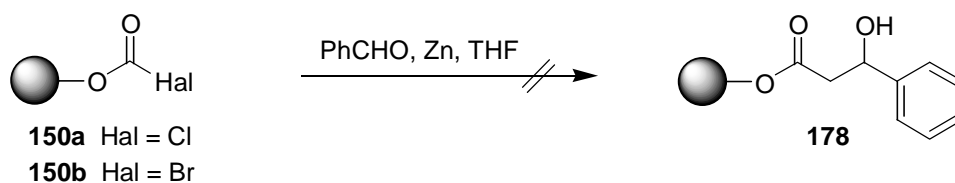
Auch hier wird für den Fall der direkten Umsetzung des Bromessigsäureamides **175** mit Aldehyden von Schwierigkeiten berichtet.

Zukünftige Versuche, inwieweit der Umweg über Sulfonium-Ionen auch an PEG-gebundenen Substraten erfolgreich ist, scheinen lohnenswert.

2.5.2 Versuche einer polymergebundenen Reformatzky-Reaktion

Auch die klassische *Reformatzky*-Reaktion geht von α -Halogen-carbonsäureestern aus. Mit metallischem Zink können so Aldehyde und Ketone zu β -Hydroxycarbonsäureestern umgesetzt werden.⁸⁸ Über eine Durchführung dieses Reaktionstyps an polymerem Trägermaterial ist noch nicht berichtet worden, so dass es ein lohnendes Ziel darstellt, eine Festphasenvariante dieser Reaktion zu entwickeln.

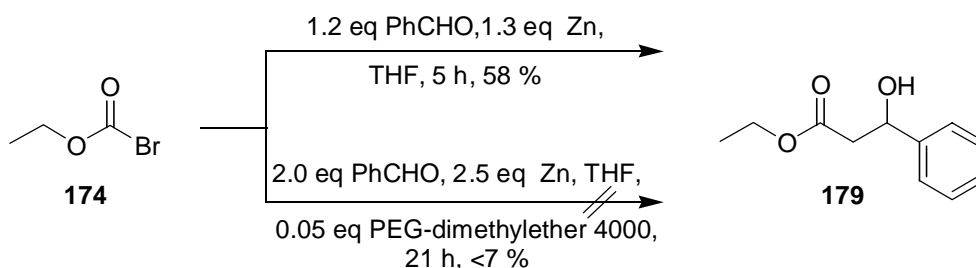
Die MeOPEG-gebundene Chlor- bzw. Bromessigsäure **150a/b** wurde in Tetrahydrofuran mit Zinkpulver (5-6 eq) umgesetzt. Benzaldehyd wurde im Überschuss (4-12 eq) eingesetzt. Die Reaktion wurde sowohl bei Raumtemperatur als auch unter Rückfluss durchgeführt. Um eine Abspaltung vom Polymer bei der Aufarbeitung zu verhindern, wurde nicht mit starken Säuren ausgeschüttelt, sondern mit Titriplex-Lösung das überschüssige Zink komplexiert. Es konnten allerdings nur die eingesetzte PEG-gebundene Halogenverbindungen **150a/b** re-isoliert werden. Auch eine zusätzliche Aktivierung durch Ultraschall ergab keine Verbesserung im Umsatz (Schema 72).



Schema 72: Versuch einer MeOPEG-gebundenen *Reformatsky*-Reaktion

Um zu prüfen, in wie weit dieses Ergebnis auf die Anwesenheit des polymeren Trägermaterials zurück zuführen ist, wurde ein Vergleichsexperiment durchgeführt (Schema 73).

Bromessigsäureethylester **174** wurde einmal mit 1.3 eq Zn und 1.2 eq Benzaldehyd in Tetrahydrofuran im Ultraschallbad umgesetzt. Es konnten 58 % Produkt **179** nach 5 h isoliert werden. Setzt man allerdings der Reaktion von Bromessigsäureester **174** mit Benzaldehyd (2 eq), unter Verwendung von 2.5 eq Zink nur 0.05 eq Polyethylenglykoldimethylether der Molmasse 4000 zu, sinkt die Ausbeute auf unter 7 % **179** nach 21 h Reaktionszeit.



Schema 73: Vergleichsexperiment: Umsetzung von Bromessigsäureethylester (**174**) mit und ohne Polyethylenglykol-Zusatz

Dieses Ergebnis zeigt deutlich, dass durch die Anwesenheit von Polyethylenglykol die Reaktion behindert wird. Neben der Wasser ziehenden Wirkung dieses Polymers, dürfte es eine deutlich größere Rolle spielen, dass durch die Vielzahl der freien Elektronenpaare an den Sauerstoffen im Polymergerüst eine Komplexierung des Zinks möglich ist, so dass dieses für die Reaktion nicht weiter zur Verfügung steht. Eine weitere Untersuchung dieses Reaktionstyps an PEG-gebundenen Substraten erscheint daher nicht lohnenswert.

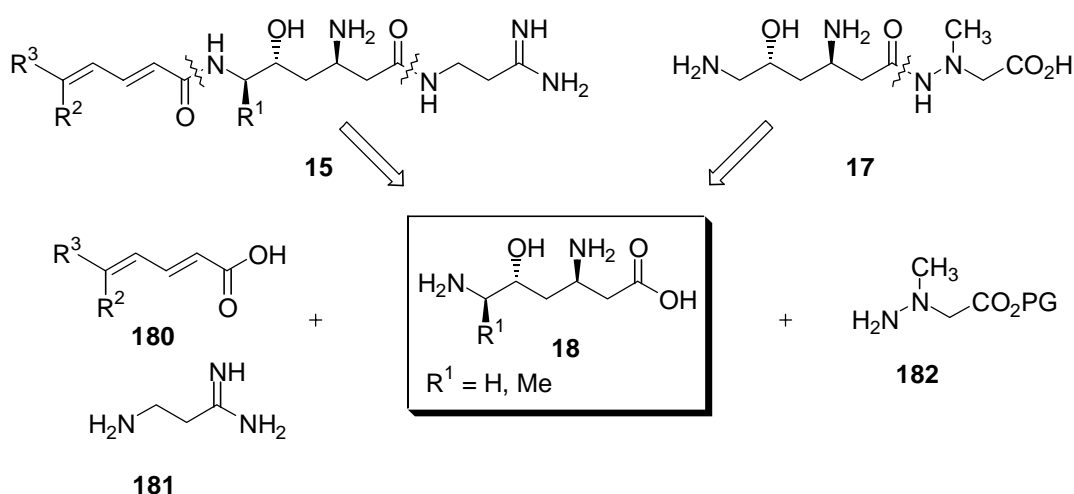
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Konzept der linkerlosen Polyethylenglycol-gebundenen Lentiginosin-Synthese in der ursprünglich geplanten Art nicht tragfähig ist.

Die Darstellung der benötigten Acrylate über *Arbuzow*- und *HWE*-Reaktion konnte zwar erfolgreich durchgeführt werden. Auch zeigte sich die Esterbindung in ersten erfolgreichen Vorversuchen als labil genug, um durch Zyklisierung die Abspaltung vom Trägermaterial herbeizuführen. Diese, im letzten Schritt gewollte Schwachstelle, erwies sich aber bereits in den entscheidenden Zwischenschritten unter den notwendigen Reaktionsbedingungen als zu hydrolyseempfindlich. Sowohl die Durchführung einer *Asymmetrischen Dihydroxylierung*, als auch eine Glycidester-Synthese verliefen erfolglos. Für zukünftige Versuche sollte daher ein anderes Modell der Anknüpfung an das Polymer gewählt werden.

3. Neue Synthesestrategien zur Darstellung von Negamycin und Sperabillin

3.1 Überblick über die literaturbekannten Synthesewege

Aufgrund der interessanten biologischen Eigenschaften⁸⁹ von Negamycin **17** und Sperabillin **15** wurden deren Totalsynthesen bereits kurz nach ihrer Entdeckung von verschiedenen Arbeitskreisen in Angriff genommen. Retrosynthetische Überlegungen zeigen, dass beide Naturstoffe das gemeinsame Strukturelement **18** besitzen (Schema 74).



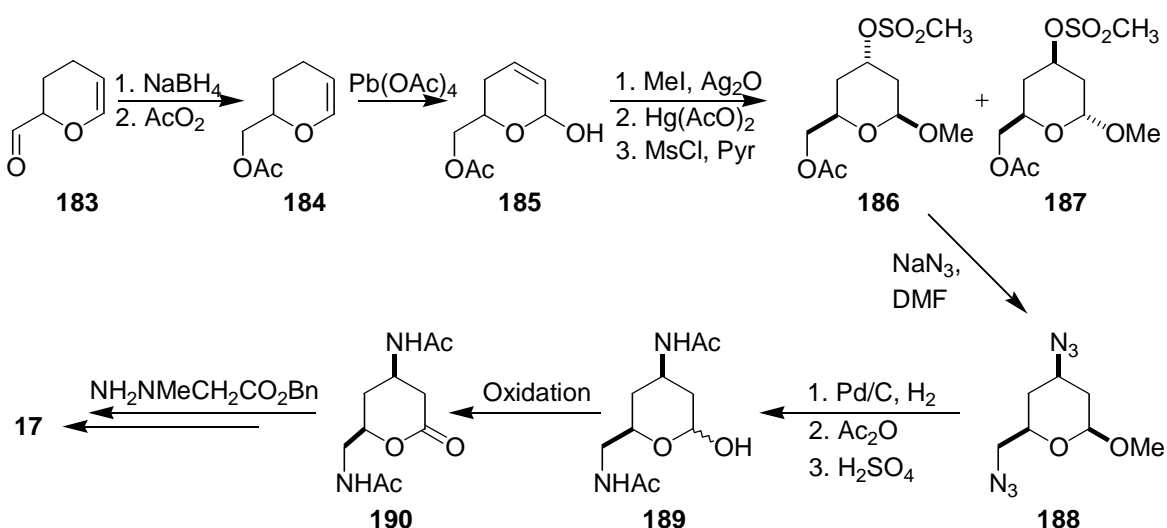
Schema 74: β - ϵ -Diamino- δ -hydroxyhexan- bzw. heptan-säure **18**, zentrales Strukturelement von Negamycin **17** und Sperabillin **15**.

Fast alle bekannten Synthesen generieren daher zunächst geschützte Vorläufer der zentralen β - ϵ -Diamino- δ -hydroxyhexan- bzw. heptan-säure **18**, welche dann mit den entsprechenden Seitenketten **180**, **181** bzw. **182** gekuppelt werden. Dies ermöglicht breite Variationsmöglichkeiten für die Darstellung von Derivaten. Auf halbsynthetischem Weg wurden so von *Harada et al.* eine Reihe interessanter Sperabillin-Analoga mit Variationen in der Seitenkette durch Peptid-Kupplung gewonnen.⁹⁰

Im Vordergrund der folgenden Übersicht soll allerdings der Zugang zu den Naturstoffen **15** und **17** auf synthetischem Weg stehen. Neben racemischen Ansätzen sind auch eine Reihe von enantioselektiven Routen beschritten worden, welche sich unterschiedlichster Methoden bedienen. Einerseits wurden z. B. Zucker aus dem *chiral pool* als Startmaterialien verwendet, andererseits kamen auch enzymatische Methoden, chirale Auxiliare oder enantioselektive Katalysatoren zum Einsatz.

3.1.1 Racemische Totalsynthesen von (+-) Negamycin

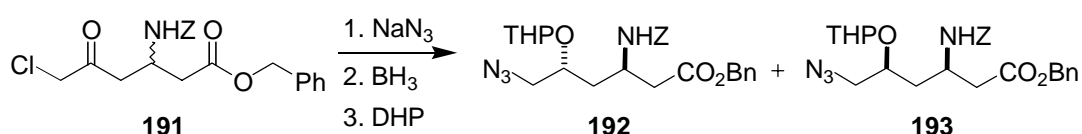
Viele der racemischen Synthesen von Negamycin verlaufen über Dihydropyrane,^{91,92} wie z. B. über **185** als Zwischenstufe. Beispielhaft wird hier die 14 stufige, racemische Totalsynthese von *Nédélec et al.* vorgestellt.⁹³ Ausgehend vom Acrolein-Dimer **183** wird durch Reduktion und anschließende Umsetzung mit Essigsäureanhydrid das Acetal **184** gebildet. Mit Bleitetraacetat gelingt die Darstellung des Dihydropyrans **185**. Durch Methylierung der OH-Gruppe gelangt man nach Oxymerkurierung und anschließende Umsetzung mit Mesylchlorid zu den beiden Diastereomeren **186** und **187**. Auf dieser Stufe können die beiden Diastereomere chromatographisch getrennt werden (Schema 75).



Schema 75: Racemische Negamycin-Synthese von *Nédélec et al.*

Ausgehend von dem Mesylat **186** werden die benötigten Stickstoff-Funktionen in **188** durch Umsetzung mit Natriumazid unter gleichzeitiger Inversion des Stereozentrums erzeugt. **189** kann durch Reduktion und anschließende Acetal-Schützung beider Aminofunktionen aus **188** erhalten werden. Aus dem Halbacetal **189** wird das Lacton **190** generiert. Auf dieser Stufe sind bereits alle benötigten Funktionalitäten angelegt. Unter sauren Bedingungen kann daraus die freie Säure rac. **18** ($\text{R} = \text{H}$) erzeugt werden, die durch Kupplung mit 1-Methylhydrazinessigsäurebenzylester **182** ($\text{PG} = \text{CH}_2\text{Ph}$) zu racemischem Negamycin umgesetzt werden kann.

In der von *Pilgrim et al.* veröffentlichten Synthese⁹⁴ von racemischem Negamycin **17** dient die Z-geschützte β -Aminosäure **191** als Ausgangsmaterial (Schema 76). Durch Substitution des Chlorides wird die zweite Stickstoff-Funktion als Azid eingeführt. Die Ketogruppe wird durch Reduktion in eine Alkoholfunktion umgewandelt, die mit einer THP-Schutzgruppe versehen wird. Man erhält so die trennbaren Diastereomere **192** und **193**. In dieser Route sind durch den Einsatz verschiedener Schutzgruppen die Funktionalitäten unabhängig adressierbar. Nach Freisetzung der Carbonsäure aus **192** wird mit der Seitenkette **182** (PG = CH₂Ph) gekuppelt und anschließend reduziert, um zu Negamycin zu gelangen. Ausgehend von **193** kann auf analogem Weg racemisches *epi*-Negamycin gewonnen werden.



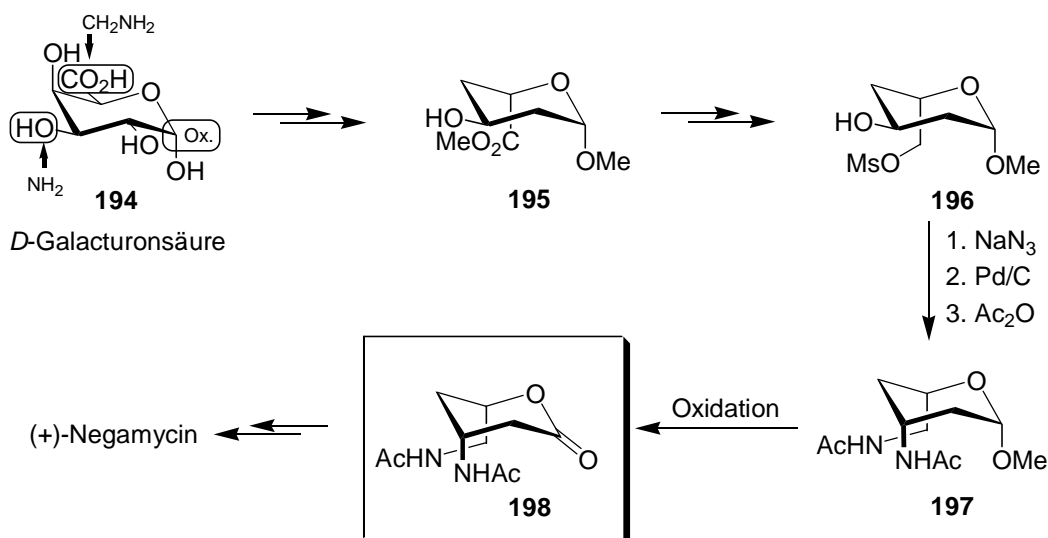
Schema 76: Negamycin-Synthese von *Pilgrim et al.*

Neben diesen racemischen Synthesen wurden auf verschiedensten Wegen Zugänge zu enantiomerenreinem Negamycin, aber auch *epi*-Negamycin erschlossen, die im Folgenden beschrieben werden sollen.

3.1.2 Darstellung von (+)-Negamycin ausgehend von Poly-Hydroxyverbindungen aus dem „chiral pool“

Nach der Beschreibung einer Teilsynthese⁹⁵ wurde die erste Totalsynthese von (+)-Negamycin 1972 von *Umezawa* veröffentlicht (Schema 77).⁹⁶ Als Ausgangsverbindung dient *D*-Galacturonsäure **194**, die das benötigte C-6 Gerüst bereits mitbringt. Ein Vergleich von **194** mit der Zielstruktur **198** zeigt, dass die OH-Gruppe in 3-Position unter Inversion gegen eine NH₂-Gruppe ausgetauscht werden muss. Ebenso muss formell die Säurefunktion durch eine CH₂NH₂-Einheit mit umgekehrter Stereochemie ersetzt werden. Die Entfernung der überzähligen OH-Gruppen in 2- und 4-Position wird durch sukzessive Eliminierung mit anschließenden Additionsreaktionen oder Hydrierung erreicht. An dem so erhaltenen Intermediat **196** geschieht die Einführung der Amino-Gruppen durch Umsetzung von **196** mit Natriumazid und anschließender Reduktion.

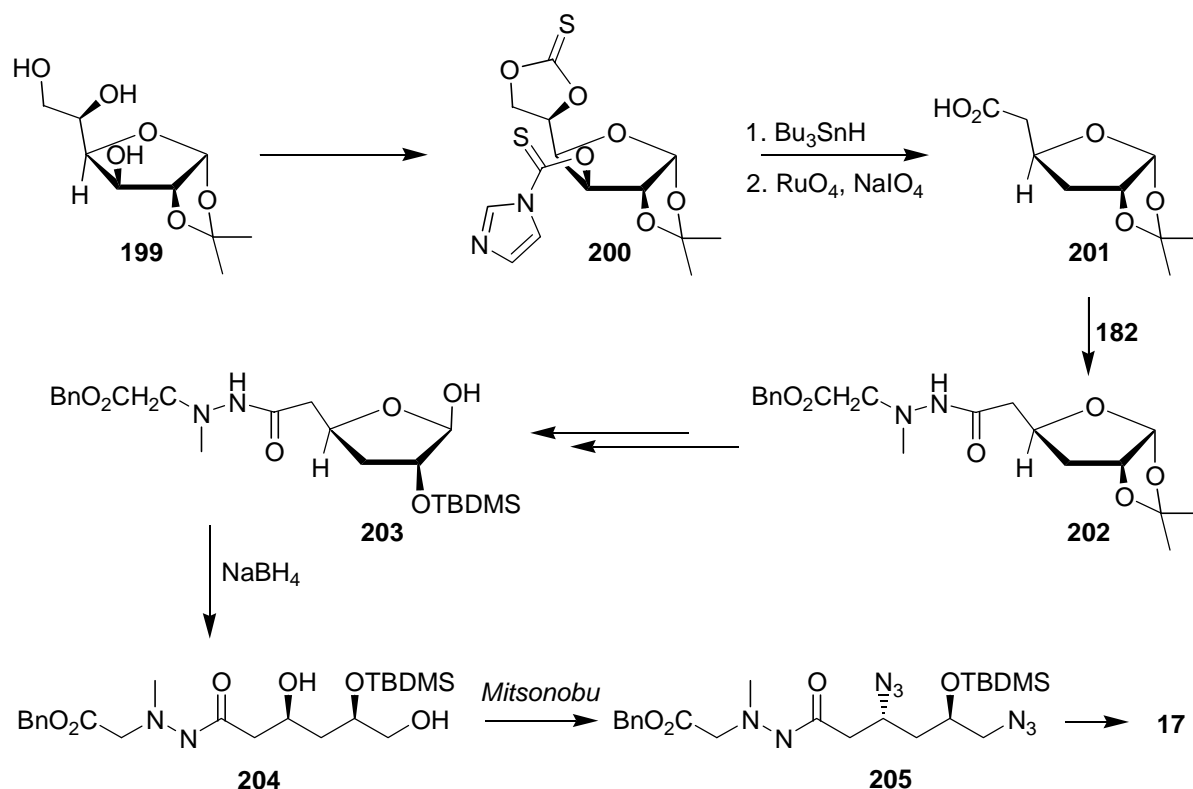
Schließlich wird das anomere Zentrum in **197** aufoxidiert, so dass das Schlüssellacton **198** erzeugt wird. Dieses kann durch Kupplung mit der Seitenkette und anschließender Entschützung weiter zu (+)-Negamycin umgesetzt werden.



Schema 77: Erste Totalsynthese von (+)-Negamycin

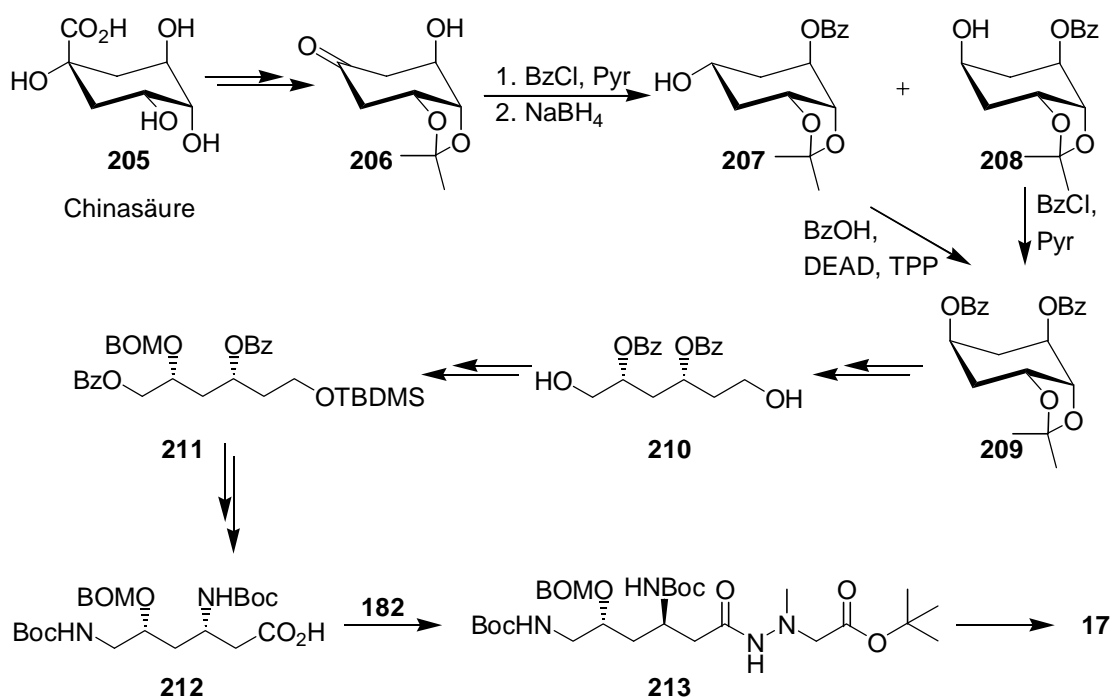
Nach dieser ersten Totalsynthese von (+)-Negamycin beschäftigten sich andere Arbeitskreise mit einer Vereinfachung dieser Synthese-Sequenz durch Verwendung anderer Startmaterialien. So beschreiben *Streicher* und *Reinshagen* die Darstellung des Acetals **197** ausgehend von *L*-Arabinose.⁹⁷

D-Glucose dient in zwei unterschiedlichen Verfahren von *Chmielewski*⁹⁸ und *Weigle*⁹⁹ dazu, Negamycin zugänglich zu machen. Hier wird kurz auf den von *Weigle et al.* beschriebenen Weg eingegangen. Dies ist die einzige Synthese, bei welcher die Hydrazin-Funktion schon vor der gänzlichen Generierung der zentralen Aminosäure-Einheit eingeführt wird (Schema 78).⁹⁹



Schema 78: Negamycin-Synthese nach Weigle *et al.*

Ausgehend von käuflich erwerbbarer 1,2-*O*-Isopropyliden-*D*-glucose **199** werden durch Umsetzung mit Thiocarbonyldiimidazol zu **200** und anschließender Reduktion mit Butylzinnhydrat die nicht benötigten OH-Funktionen vom C-6-Gerüst entfernt. Nach Oxidation der primären OH-Gruppe gelangt man zur freien Carbonsäure **201**, die im nächsten Schritt mit der Hydrazin-Seitenkette **182** ($\text{R} = \text{Bn}$) zu **202** gekuppelt wird. Nach Entfernen der Acetal-Schutzgruppe und Einführen der TBDMS-Gruppe erhält man das Halbacetal **203**. Dieses wird durch Umsetzung mit Natriumborhydrid zu **204** geöffnet. Die Alkoholfunktionen in **204** werden durch eine Mitsunobu-Reaktion zu der entsprechenden Stickstoffverbindung **205** umgesetzt, so dass nach vollständiger Entschützung (+)-Negamycin **17** zugänglich wird. Keinen Zucker, sondern Chinasäure, ebenfalls eine Poly-Hydroxyverbindung aus dem *chiral pool*, nutzt Maycock¹⁰⁰ zum Aufbau des Hydrazidantibiotikums **17** (Schema 79).



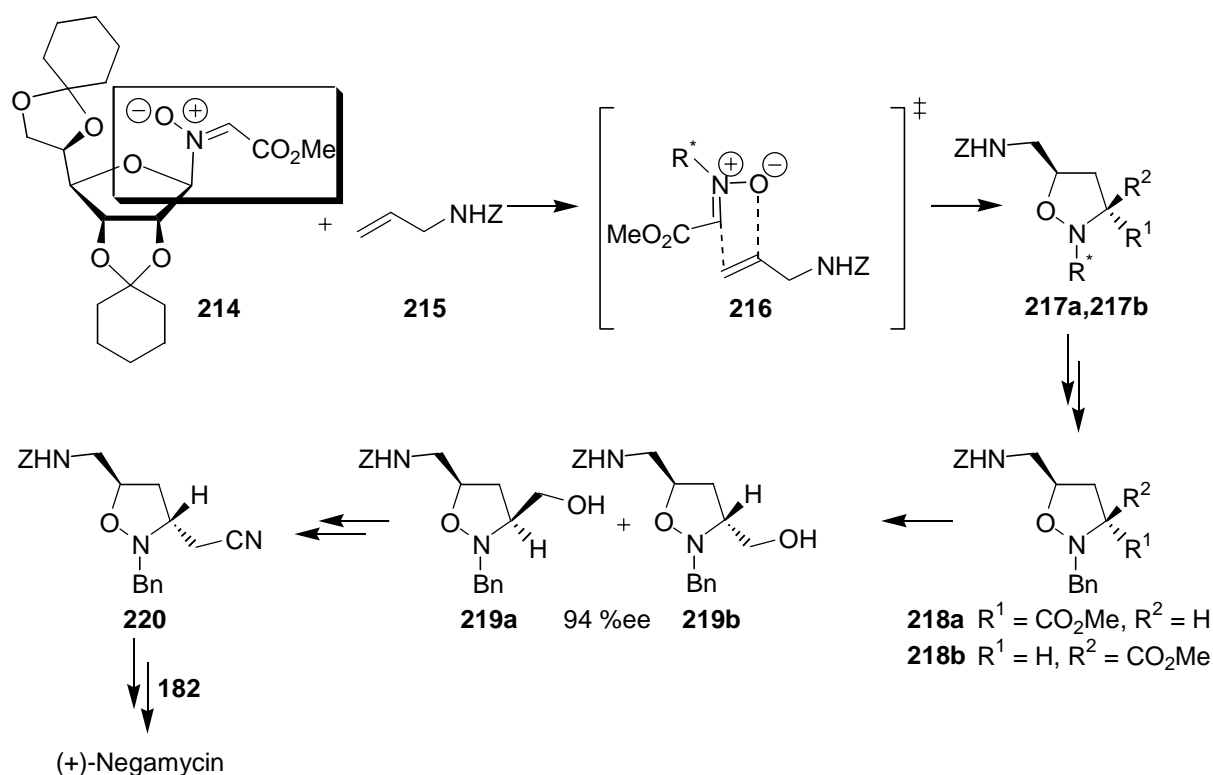
Schema 79: Darstellung von (+)-Negamycin aus Chinasäure 205

Ausgehend von Chinasäure **205** wird das Keton **206** gebildet, das mit Benzoylchlorid umgesetzt wird. Anschließend reduziert man mit Natriumborhydrid zu den beiden Epimeren **207** (1*S* 24 %) und **208** (1*R* 74 %). Von beiden Diastereomeren aus ist das Benzoyl-geschützte *syn*-Diol **209** zugänglich. Um eine Umkehr des Stereozentrums in **207** zu erreichen, wird **207** mit Benzoylalkohol, DEAD und TPP umgesetzt. Hingegen kann die Alkoholfunktion in **208** einfach durch Benzoylchlorid geschützt werden. Eine Glykolspaltung von **209** führt zu **210**. Um die Hydroxygruppen in 3- und 6-Position voneinander unterscheidbar zu machen, erfolgen einige Schutzgruppen-Operationen, so dass schließlich **211** erhalten wird. Nach üblichen Methoden werden die Stickstoff-Funktionen eingeführt, und nach Entschützung durch Oxidation die Carbonsäure **212** erzeugt. Auf dieser Stufe erfolgt die Kupplung mit der Seitenkette **182** (R = *t*-Bu). Man erhält **213**, welches durch Entschützen in (+)-Negamycin (**17**) umgewandelt wird.

3.1.3 Stereoselektiver Aufbau von Negamycin durch Einsatz chiraler Auxiliare

Wurde in den bisher vorgestellten stereoselektiven Synthesen, ausgehend von vollständigen C6-Gerüsten mit bereits vorhandenen Stereozentren, das Zielmolekül erreicht, machen es sich die im Folgenden vorgestellten Arbeiten zur Aufgabe, mit Hilfe von chiralen Auxiliaren die benötigten Stereozentren aufzubauen.

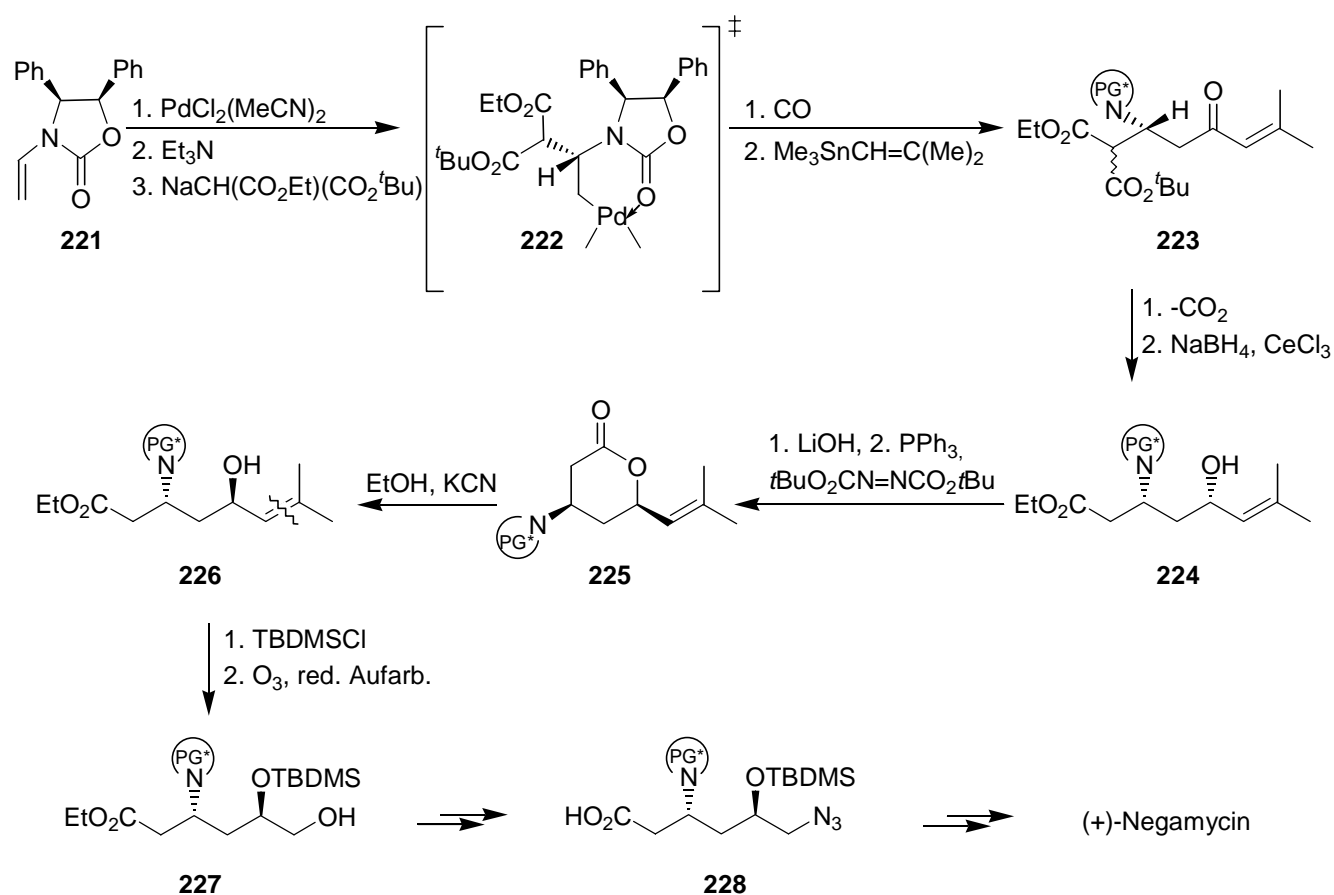
Kibayashi et al. nutzen zwar ebenfalls Zucker als Träger von chiraler Information, allerdings wird nicht das Zucker-Molekül selbst als Ausgangsmaterial gewählt, sondern ein *D*-Gulose-Derivat als chirales Auxiliar verwendet (Schema 80). Mit Hilfe dieser chiralen Gruppe gelingt es bei der Umsetzung des Nitrons **214** mit dem Allylamin **215**, die Produkte in einem Verhältnis von 1:2 (**217a:217b**) zu erhalten. Für beide Diastereomere kann ein Enantiomerenüberschuss von 94 %*ee* bestimmt werden. Die Addition verläuft über einen (*E*)-*exo*-Übergangszustand **216** als *re*-Seitenangriff.



Schema 80: Totalsynthese von (+)-Negamycin über eine enantioselektive 1,3-Dipolare Cycloaddition

Nach Entfernung des chiralen Auxiliars und Freisetzung der Alkoholfunktion können die beiden Diastereomeren **219a** und **219b** chromatographisch getrennt werden. In **219b** sind bereits alle benötigten Hydroxyl- und Aminofunktionen mit der richtigen Stereochemie angelegt. Es muss allerdings noch eine Kettenverlängerung um ein C-Atom erfolgen. Dies wird durch Tosylierung und anschließende Umsetzung zum Cyanid **220** erreicht. Das Cyanid wird direkt in einen Aktivester umgewandelt und mit dem Benzylester von **182** gekuppelt. Nach Entfernung der Schutzgruppen kann so (+)-Negamycin erhalten werden. Analog kann mit dieser Methode unter Verwendung von **219a** (-)-3-*epi*-Negamycin hergestellt werden.

Masters und *Hegedus* wählen für den Aufbau der β -Aminosäurefunktion eine Palladium(II)-vermittelte Kupplungsreaktion (Schema 81).¹⁰¹



Schema 81: (+)-Negamycin-Synthese durch Pd(II)-assistierte Kupplung

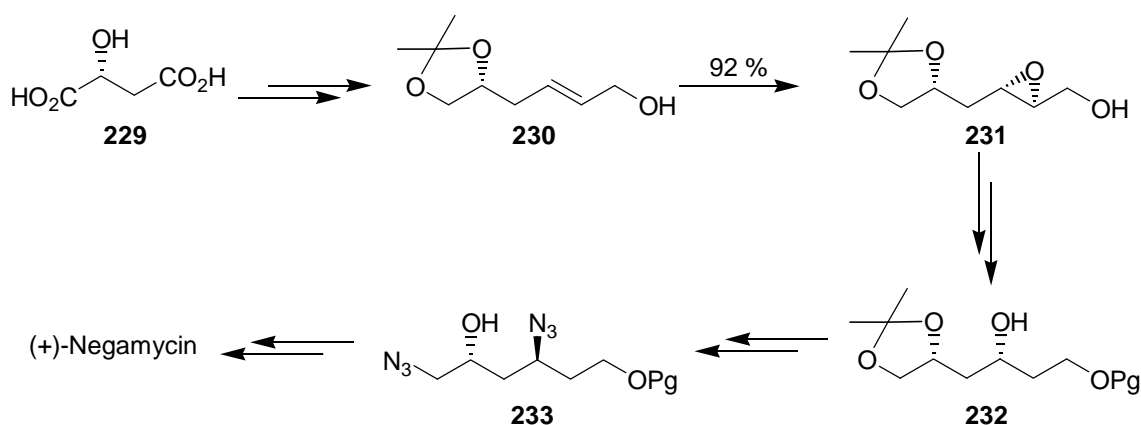
Das optisch aktive En-Carbat **221** wird mit Hilfe einer Tandem-Alkylierungs-Carbonylierungs-Kupplung über die Zwischenstufe **222** zu dem Aminoketon **223** umgesetzt. Nach Decarboxylierung wird aus der Ketofunktion der Alkohol **224** in hoher Diastereoselektivität (18:1) erhalten. Um zu (+)-Negamycin zu gelangen, ist allerdings die

Umkehr der Stereochemie der Hydroxy-Gruppe in **224** notwendig, da anderenfalls *epi*-Negamycin gewonnen wird. Da bei allylischen Alkoholen Standard-*Mitsunobu*-Reaktionen durch konkurrierende S_N1/S_N2 - und Eliminierungsreaktionen erschwert sind, wird in diesem Fall **224** durch eine intramolekulare *Mitsunobu*-Reaktion ins Lacton **225** überführt. Die Doppelbindung des Allylalkohols **226** wird nach Schützung der Alkoholfunktion ozonolytisch gespalten. Durch reduktive Aufarbeitung gelangt man zu **227**. Die primäre OH-Gruppe wird nach Aktivierung in das entsprechende Azid umgewandelt und anschließend die Estergruppe zur freien Säure **228** verseift. Von **228** aus ist (+)-Negamycin in drei weiteren Stufen zugänglich.

3.1.4 Einsatz von asymmetrischen katalytischen Verfahren zur Darstellung von Negamycin

In beiden hier vorgestellten Synthesen wird ein Stereozentrum unter Ausnutzung des *chiral pool* in die Synthese eingebracht und das zweite durch asymmetrische katalytische Verfahren erzeugt.

Tanner und Somfai benutzten *R*-(+)-Äpfelsäure **229** als Ausgangsmaterial (Schema 82).¹⁰² Davon ausgehend wird der Allylalkohol **230** erzeugt. Mit Hilfe der asymmetrischen Epoxidierung nach Sharpless wird in 92 % Ausbeute nur das Diastereomer **231** gewonnen.

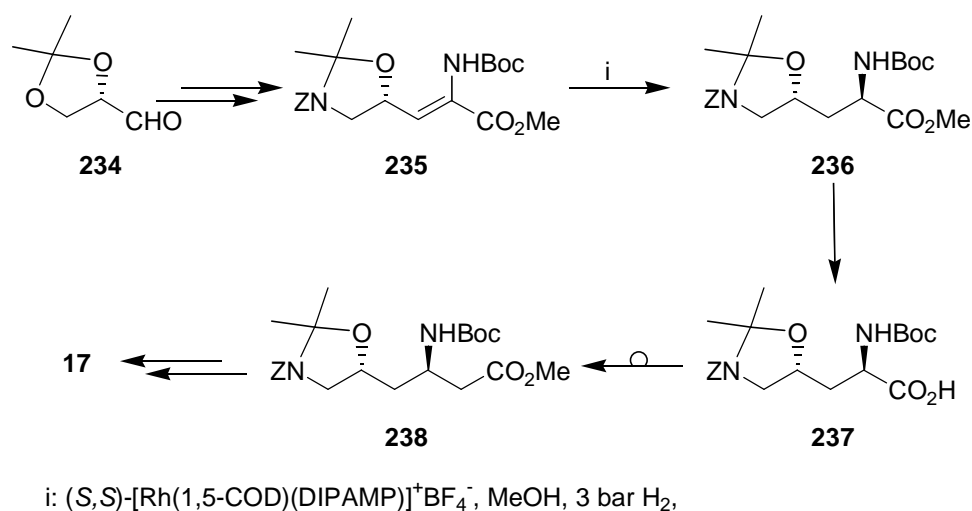


Schema 82: (+)-Negamycin-Synthese nach Tanner und Somfai

Mit Red-Al gelingt die Öffnung des Epoxides **231** in 98 % Ausbeute, nach Schützung erhält man **232**. Wie bei vielen der bereits vorgestellten Synthesen müssen nun noch die Stickstoff-Funktionen unter Umkehr der Stereochemie eingeführt werden. Dies gelingt nach einigen

Schutzgruppen-Operationen und Überführung der OH-Gruppen in Mesylate mit Natriumazid unter Zusatz von 15-Krone-5. Das so erhaltene Intermediat **233** kann in wenigen Schritten zu (+)-Negamycin umgesetzt werden.

Schmidt et al. nutzen hingegen das Stereozentrum des (*S*)-Isopropylidenglyceraldehyds **234** für die Darstellung von (+)-Negamycin (Schema 83).¹⁰³

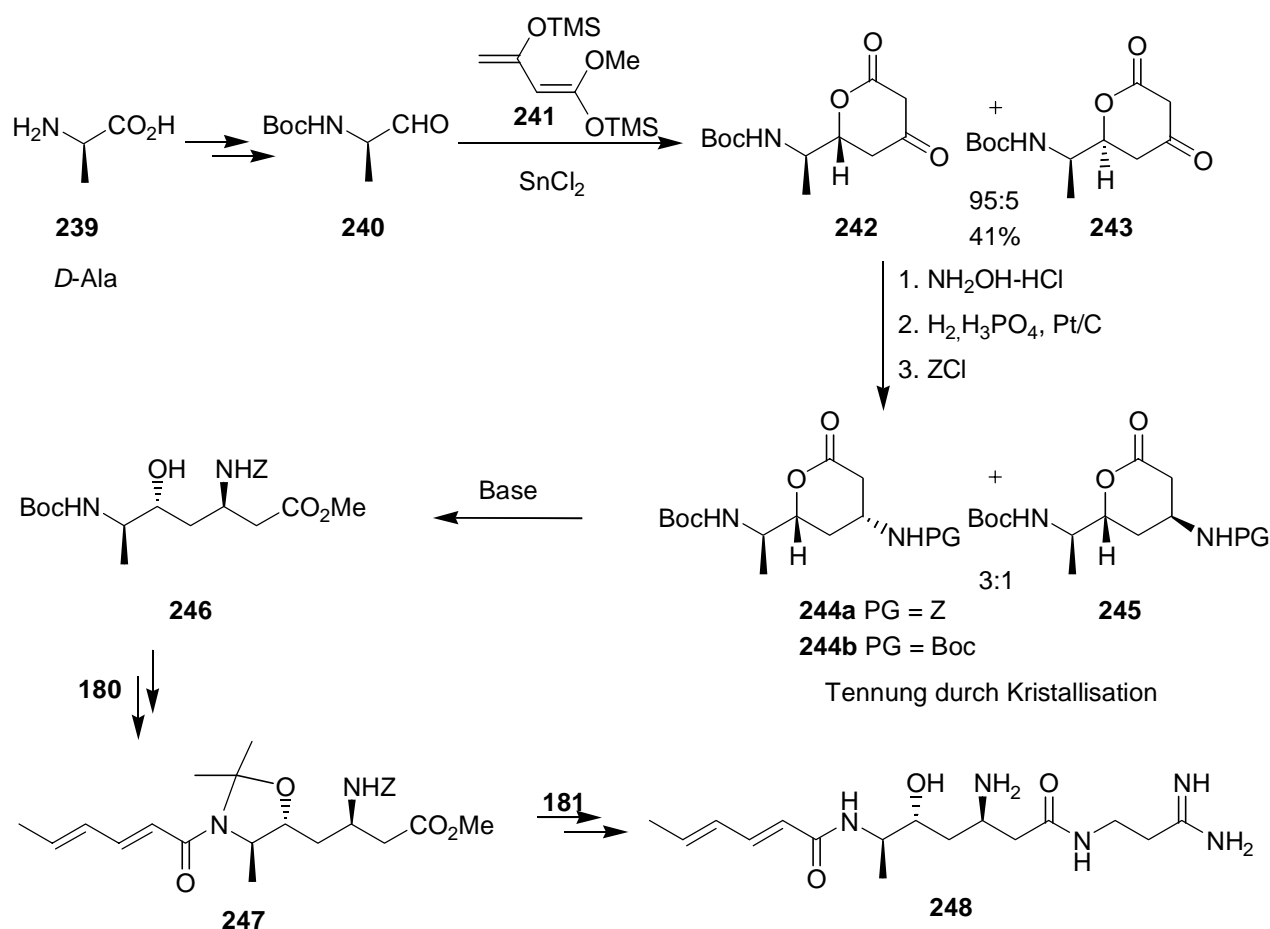


Schema 83: Negamycin-Synthese nach *Schmidt et al.*

Ausgehend von **234** kann in mehreren Stufen das Enamin **235** in einer Gesamtausbeute von 12 % erhalten werden.¹⁰⁴ Als Schlüsselschritt kann die diastereoselektive Hydrierung von **235** mit (*S,S*)-[Rh(1,5-COD)(DIPAMP)]⁺BF₄⁻ angesehen werden. Das gewünschte Diastereomer **236** wird im Verhältnis 4:1 gebildet und kann chromatographisch separiert werden. Auf dieser Stufe sind sämtliche Substituenten in der richtigen Konfiguration eingeführt. Allerdings handelt es sich bei **237** um eine geschützte α -Aminosäure. Mit Hilfe der *Wolff*-Umlagerung kann daraus die benötigte β -Aminosäure **238** gewonnen werden. Davon ausgehend wird in vier Stufen durch Kupplung und Entschützung (+)-Negamycin gewonnen.

3.1.5 Aufklärung der vollständigen Stereochemie in Sperabillin im Rahmen der ersten Total-Synthese von Sperabillin D

Die zentrale Aminosäureeinheit in Sperabillin B und D **18** (R = Me) unterscheidet sich von der des Negamycins durch eine zusätzliche Methylgruppe am C-6-Atom. Die Aufklärung des dadurch zusätzlich entstehenden Stereozentrums in C-6-Position in Sperabillin B und D gelang *Natsugari et al.* durch die Synthese der verschiedenen möglichen Diastereomeren.¹⁰⁵ Hier wird die Sequenz, die zum Naturstoff Sperabillin D führt, vorgestellt (Schema 84).



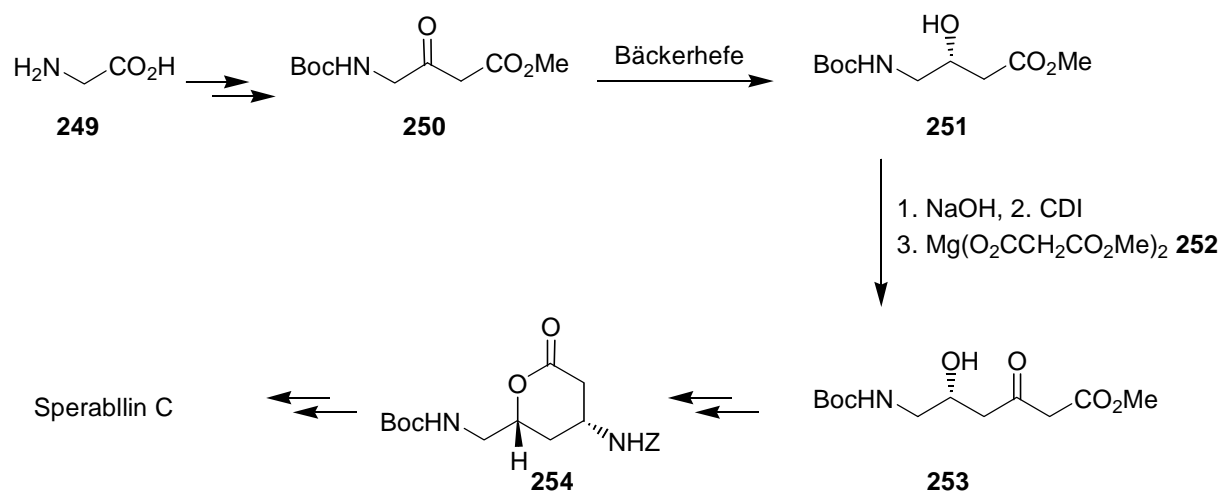
Schema 84: Darstellung von Sperabillin D (248)

Ausgehend von *D*-Alanin (**239**) wurde das Boc-geschützte Alaninal **240** hergestellt, das mit **241** unter Lewis-Säure-Katalyse eine Cycloaddition zum Lacton **242** bzw. **243** eingeht. Die im Verhältnis 95:5 (**242**:**243**) entstandenen Diastereomere werden durch Kristallisation getrennt. Anschließend wird die Ketofunktion in **242** in die benötigte Aminofunktion überführt. Verwendet man die Boc-Schutzgruppe, erhält man das Produkt **244b**, das mit dem

aus Sperabillin gewonnenen Abbauprodukten identisch ist. So konnte belegt werden, dass das Stereozentrum am C-6-Atom *R*-konfiguriert im Naturstoff vorliegt.

Um Sperabillin auf synthetischem Wege zu erzeugen ist es allerdings notwendig, eine Möglichkeit zur Differenzierung der beiden Aminogruppen in **244** zu schaffen. Daher wurde mit dem *Z*-geschützten Substrat **244a** die baseninduzierte Ringöffnung zu **246** durchgeführt. Zunächst wird nach Entschützung der Boc-Gruppe die Seitenkette **180** über Peptidkupplung eingeführt, so dass **247** erhalten wird. Anschließend wird nach Verseifen des Esters durch Umsetzung mit dem Guanidino-Derivat **181** und Entschützung Sperabillin D **248** erzeugt.

Von der gleichen Arbeitsgruppe wurde auch die Synthese von Sperabillin C¹⁰⁶ mit einer ähnlichen Strategie durchgeführt (Schema 85). Da in Sperabillin C keine Methylgruppe in C-6-Position benötigt wird, kann in diesem Fall von Glycin (**249**) ausgegangen werden. Das nach Kettenverlängerung erhaltene Keton **250** wird mit Hilfe von Bäckerhefe zu dem Aminoalkohol **251** mit 99 %*ee* reduziert. Erneut wird eine Kettenverlängerung nach Freisetzen der Carbonsäure aus **251** durch CDI-Aktivierung und Umsetzen mit **252** durchgeführt. Das so erhaltene Substrat **253** wird nun analog der oben beschriebenen Methode in das *Z*-geschützte Amin **254** überführt, das nun durch Kupplung mit den Seitenketten weiter zu Sperabillin C umgesetzt werden kann.

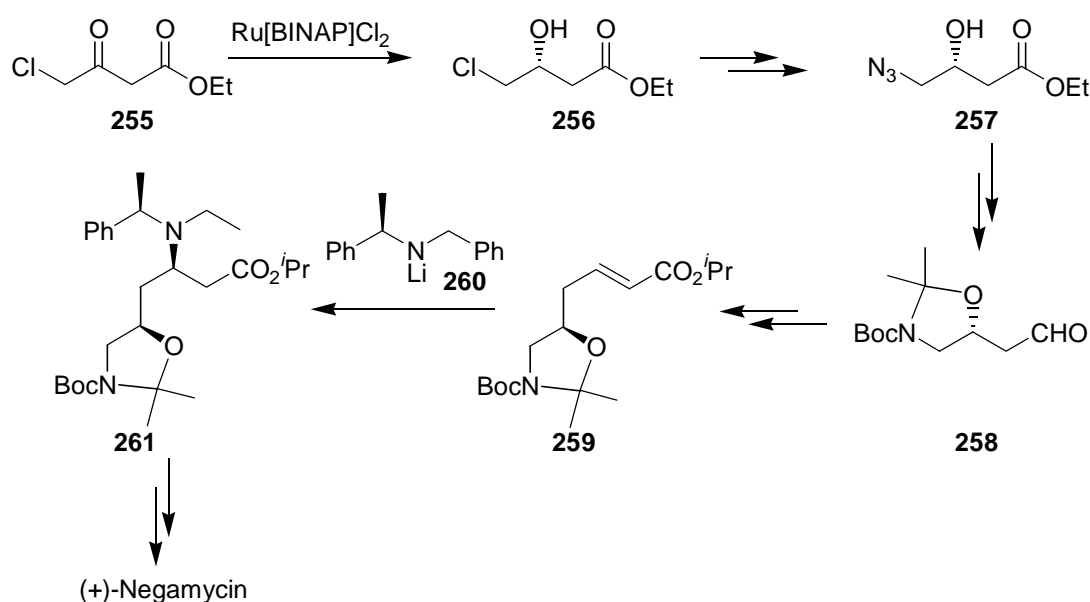


Schema 85: Synthese von Sperabillin C

3.1.6 Sperabillin- und Negamycin-Synthese über asymmetrische Michael-Addition

Auch *Davis et al.* stellten sich die Darstellung der zentralen Aminosäurefunktion von Sperabillin B und D als Aufgabe.¹⁰⁷ Die von ihnen verwendeten Synthesemethoden orientieren sich an zwei bereits existierenden Negamycin-Synthesen, die daher im Folgenden kurz vorgestellt werden.

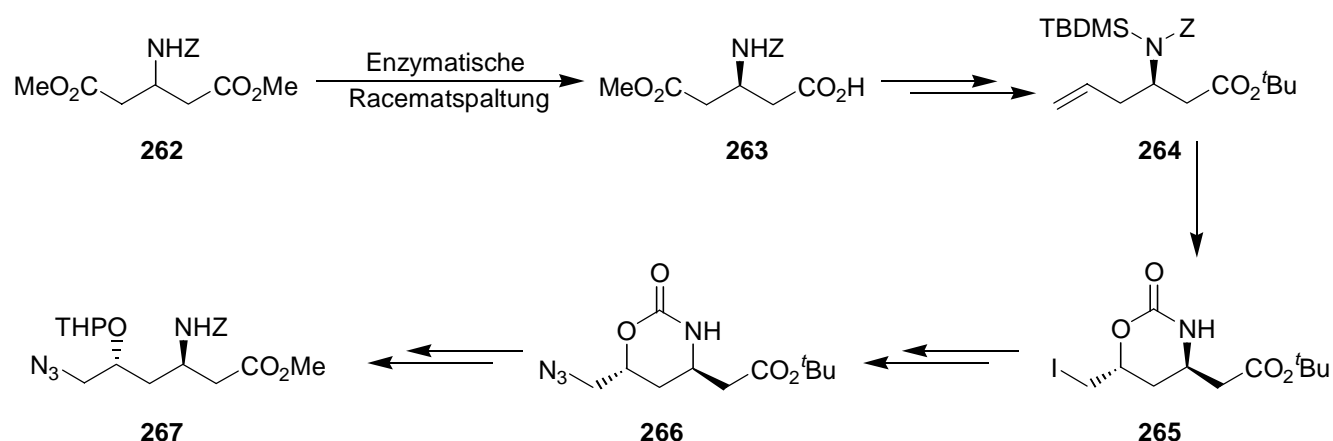
Ein Schlüsselschritt der ebenfalls von *Davis et al.* entwickelten Negamycin-Synthese besteht in der Generierung der β -Aminofunktion durch eine asymmetrische *Michael*-Reaktion (Schema 86).¹⁰⁸



Schema 86: Darstellung von (+)-Negamycin über *Michael*-Addition

Das Keton **255** dient als Ausgangssubstrat für diese Synthese von (+)-Negamycin (Schema 86). Durch stereoselektive Reduktion mit $\text{Ru}[\text{BINAP}]\text{Cl}_2$ wird der Alkohol **256** erzeugt. Nach Einführung der Stickstoff-Funktion kann **257** erhalten werden, das über vier Stufen in den Aldehyd **258** überführt wird. Durch eine *Wittig*-Reaktion wird der α - β -ungesättigte Ester **259** hergestellt, der in einer asymmetrischen *Michael*-Addition mit dem chiralen Amin **260** umgesetzt wird. In einem Diastereomerenverhältnis von 36:1 wird das gewünschte Produkt **261** erhalten, das bereits sämtliche Funktionen in der richtigen Anordnung zur Darstellung der zentralen Aminosäureeinheit des Negamycins **18** ($\text{R} = \text{H}$) enthält.

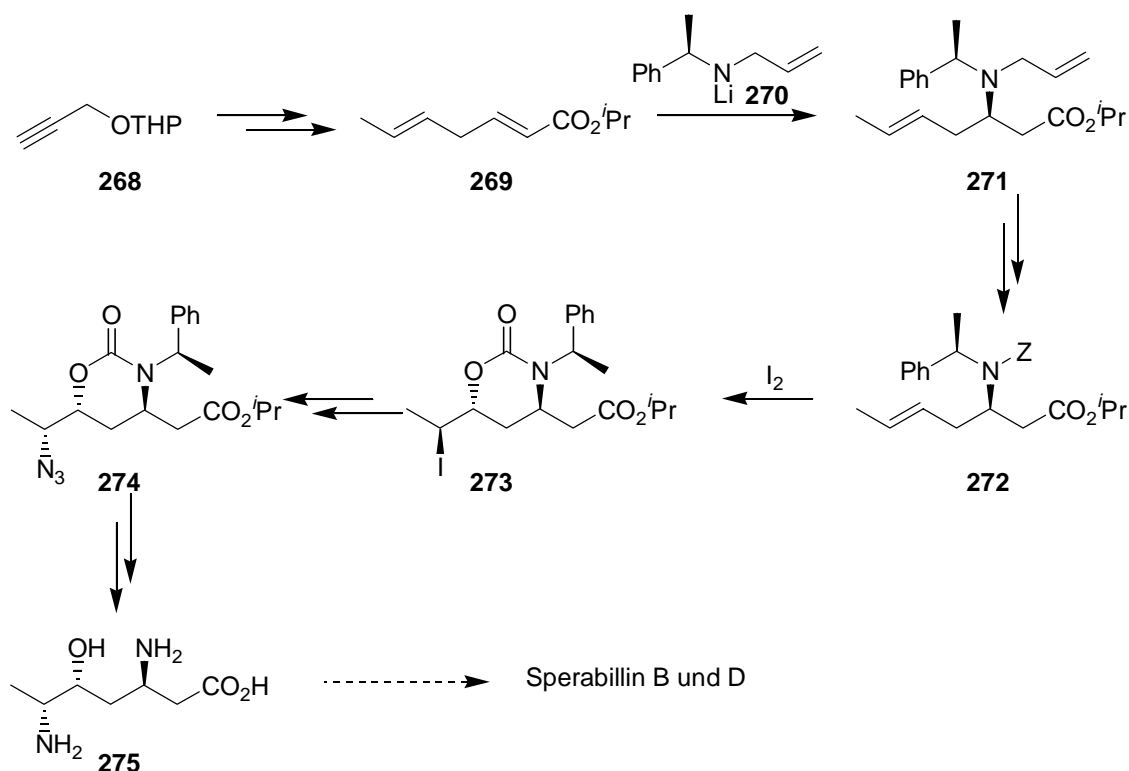
Eine weitere Negamycin-Synthese wurde von *Ohno et al.* publiziert (Schema 87):¹⁰⁹



Schema 87: Enzymatische Racematspaltung und Jod-Cyclocarbamierung als Schlüssel-Schritte in der Synthese von (+)-Negamycin

Das Stereozentrum der β -Aminosäure **263** wird durch enzymatische Hydrolyse des achiralen Vorläufers **262** festgelegt. Davon ausgehend wird in mehreren Stufen das acyclische Homoallylamin **264** aufgebaut. Um die asymmetrische Funktionalisierung der Doppelbindung zu erreichen, wurde die sogenannte Iod-Cyclocarbamierung entwickelt. Behandelt man **264** mit Iod, erfolgt eine Spaltung der N-Z-Gruppe in der Form, dass das cyclische Carbamat **265** in 83 % Ausbeute generiert wird. Durch die Verwendung der sterisch anspruchsvollen TBDMS-Schutzgruppe kann eine hohe asymmetrische 1,3-Induktion erzielt werden (23:1 *trans:cis*). Nach Austausch des Iodides gegen eine Azid-Funktion ist das benötigte Grundgerüst **266** komplett aufgebaut. Um zu **267** zu gelangen, muss noch die Carbamat-Funktion geöffnet und die Alkoholfunktion geschützt werden. Ausgehend von dieser Stufe **267** kann (+)-Negamycin in vier Stufen erreicht werden.

Das Ziel, zur Aminosäure **18** mit einer zusätzlichen Methylgruppe (R = Me) zu gelangen, und somit Zugangsmöglichkeiten zu Sperabillin B und D zu schaffen, wurde nun durch Kombination der beiden Schlüsselschritte in den oben vorgestellten Negamycin-Synthesen erreicht (Schema 88).



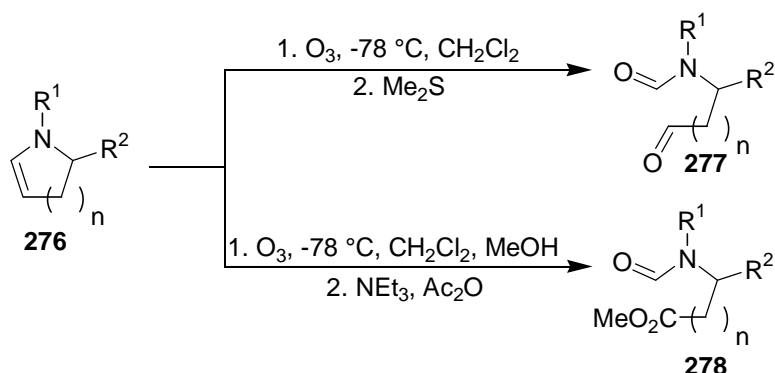
Schema 88: Synthese des zentralen Bausteines von Sperabillin B und D.

Aufgrund der zusätzlichen Methylgruppe wird in diesem Fall ein C-7-Baustein benötigt. Dieser (**269**) wird in mehreren Stufen von *Davis et al.* aus dem Alkin **268** aufgebaut. **269** wird anschließend in einer asymmetrischen *Michael*-Addition mit dem Amin **270** umgesetzt. Das Produkt **271** kann in 64 % Ausbeute mit einer Diastereoselektivität von 91 %*de* erhalten werden. Nach Umschützen erhält man das Z-Caramat **272**. Das so erzeugte Stereozentrum kann nun genutzt werden, um durch eine Iod-Cyclocarbamylierung, wie sie von *Ohno* für die oben beschriebene Negamycin-Synthese (Schema 87) entwickelt wurde, die Ausbildung der weiteren Stereozentren zu dirigieren. Zunächst wird das Iodid **273** generiert, aus welchem anschließend über das Azid **274** die freie Carbonsäure **275** erhalten werden kann.

3.2 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine neue, einfache Zugangsmöglichkeit zu Negamycin **17** und Sperabillinen **15**, ausgehend von kostengünstigen und leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien, erschlossen werden.

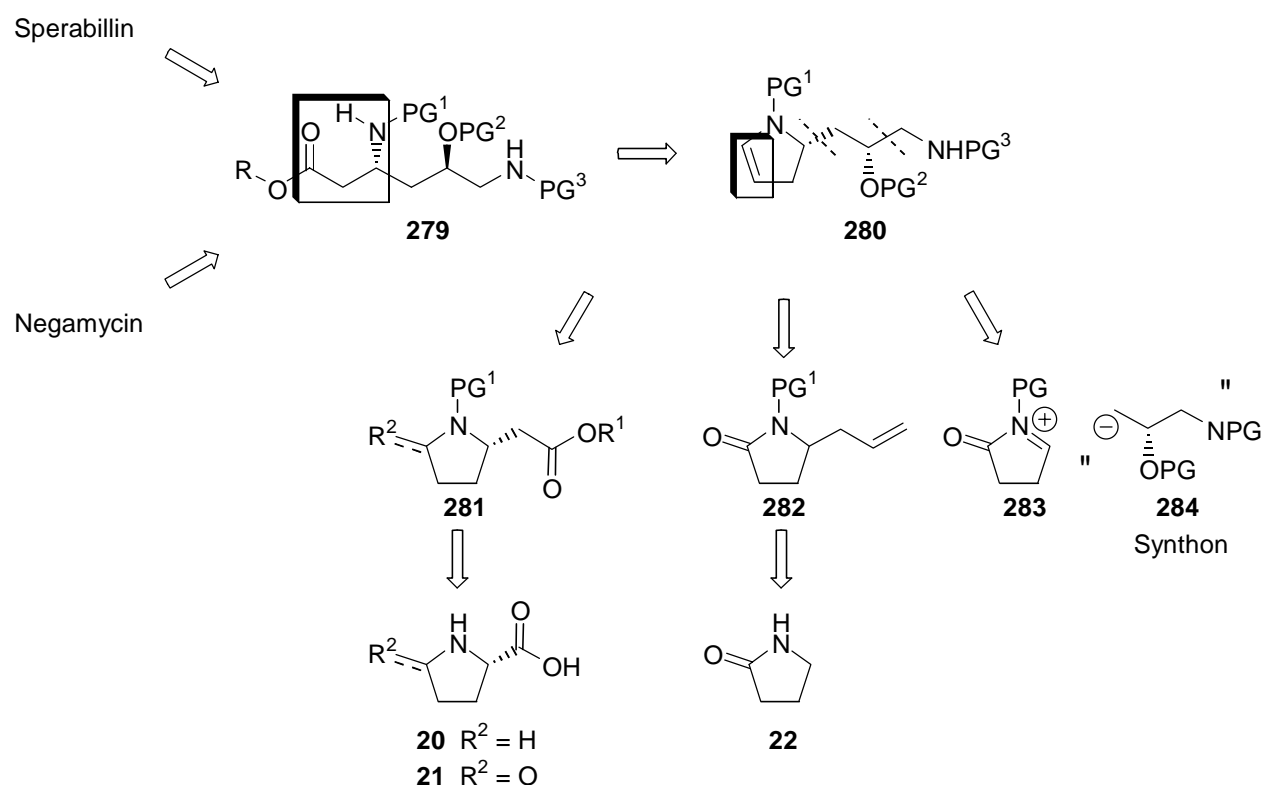
In den bisher vorgestellten Synthesen wurde die β -Aminosäurefunktion durch Hydrolyse einer Nitril-Gruppe (Schema 80), Oxidation von Alkoholen (Schema 82) oder durch eine *Wolff*-Umlagerung (Schema 83) erzeugt. Eine weitere Möglichkeit, um zu β -Aminosäuren zu gelangen, stellt die Ozonolyse¹¹⁰ von cyclischen Enaminen **276** (Schema 89) dar, eine an unserem Arbeitskreis¹¹¹ etablierte Methode. Durch die Spaltung der Doppelbindung in **276**, sind, je nach Art der Abfangreagenzien für das primär Ozonid, entweder der Aldehyd **277** oder der Methylester **278** zugänglich.



Schema 89: Ozonolyse von cyclischen Enaminen **27**

Diese Methode sollte auf **280** (Schema 90) angewandt werden, um so die geschützte Aminosäure **279** zu erhalten. Diese Synthesestrategie birgt die Möglichkeit, die einmal entwickelte Sequenz für Dihydropyrrole **276** ($n = 1$) auf Tetrahydropyridine ($n = 2$) zu übertragen und so zu interessanten γ -Aminosäurederivaten von Negamycin oder Sperabillin zu gelangen.

Die zentrale Aminosäurestruktur **279** sollte möglichst mit orthogonalen Schutzgruppen (PG^1 , PG^2 , PG^3) ausgestattet sein, um so jede Aminogruppe gezielt adressieren zu können. Diese Vorgehensweise ist besonders wichtig, weil auch die Möglichkeit eröffnet werden sollte Sperabillin zugänglich zu machen.



Schema 90: Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung von Negamycin und Sperabillin

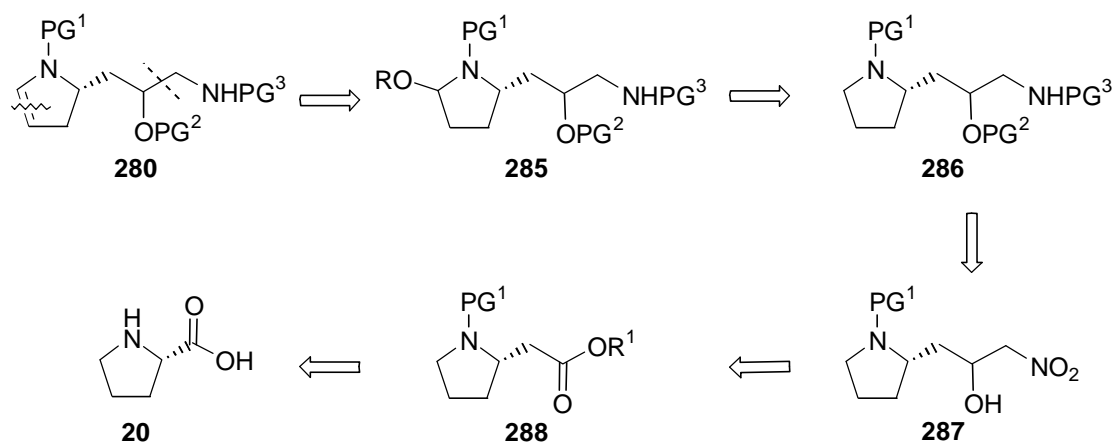
Es sind verschiedene Ansätze zur Herstellung des mit einem Aminoalkohol in der Seitenkette funktionalisierten Enamins **280** denkbar. Eine Möglichkeit sollte die Kupplung eines *C-N*-Bausteins, wie Nitromethan, an die β -Aminosäure **281** sein. Als Startmaterial kann dann Prolin **20** oder Oxoprolin **21** dienen. Diese Aminosäuren liefern als Bestandteil des *chiral pool* bereits ein Stereozentrum in der richtigen Orientierung.

Ein anderer Ansatz, um zu **280** zu gelangen, besteht in der Anknüpfung durch ein Nucleophil in α -Position zum Stickstoff des Pyrrolidons **22**. Es kann daran gedacht werden, entweder bereits ein als Aminoalkohol funktionalisiertes Synthon **284** zu addieren, oder zunächst das Allylamin **282** aufzubauen und dieses durch Anwendung der *Asymmetrischen Aminohydroxylierung* zu **280** umzusetzen.

Die Durchführbarkeit dieser verschiedenen Ansatzmöglichkeiten zur Darstellung von Negamycin und Sperabillin sollte im Rahmen dieser Arbeit ausgelotet werden.

3.3 Untersuchungen zum Aufbau von β - ϵ -Diamino- δ -hydroxyhexansäure über cyclische β -Aminosäuren

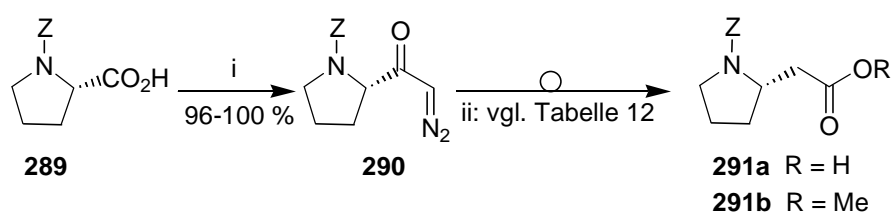
3.3.1 Prolin - ein geeignetes Startmaterial zur Sperabillin-Synthese?



Schema 91: Synthese-Strategie mit Prolin als Startmaterial

Die Synthesestrategie sieht vor, ausgehend von *L*-Prolin (**20**) zu **280**, einem Vorläufer der zentralen Aminosäurestruktur in Negamycin und Sperabillin, zu gelangen. Die Doppelbindung in **280** soll durch Eliminierung von ROH aus **285** erzeugt werden. Die Abgangsgruppe OR soll in das bereits mit dem Aminoalkohol funktionalisierte Molekül **286** eingeführt werden. Um zu **286** zu gelangen, ist vorgesehen, das Nitroketon **287** zu reduzieren. Dieses wiederum lässt sich durch Addition von Nitromethan an homologisiertes Prolin **288** aufbauen. Die Homologisierung sollte über *L*-Prolin (**20**) durch eine *Arndt-Eistert*-Reaktion, die u.a. auch von *Seebach et al.*¹¹² zur Darstellung von β -Aminosäuren angewendet wurde, erfolgen.

Um die Durchführbarkeit dieser geplanten Synthesesequenz zu testen, wurde als Erstes die Homologisierung des entsprechend geschützten Prolins durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Z-Schutzgruppe und die Boc-Schutzgruppe eingesetzt.



i: 1. Methansulfochlorid oder Chlorameisensäureisobutylester, 2. Diazomethan

Schema 92: Homologisierung von Z-Prolin

Setzte man Z-Prolin **289** nach vorhergehender Aktivierung, die durch Mesylchlorid oder mit Chlorameisensäureisobutylester erfolgen kann, mit Diazomethan um, erhielt man in 96-100 % Ausbeute das Diazoketon **290** (Schema 92). Das Produkt **290** wurde anschließend unter verschiedenen Bedingungen erfolgreich mit Hilfe der *Wolff*-Umlagerung zur Carbonsäure **291a** bzw. dem Methylester **291b** umgesetzt (Tabelle 12).

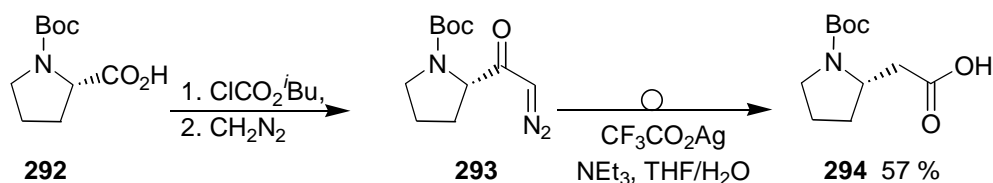
Tabelle 12: Umlagerung von **290** zu **291**

Nr	R	Katalysator	Base	Lösungsmittel	t [h]	T	Ausb. [%]
1	H	0.18 eq Ag ₂ O	0.95 eq Na ₂ CO ₃ 0.23 eq Na ₂ S ₂ O ₃	Dioxan/H ₂ O 2:1	12	120 °C	26
2	H	0.11 eq CF ₃ CO ₂ Ag	2.5 eq NMM	THF/H ₂ O 9:1	7	0 °C → RT	59
3	H	1.0 eq AgNO ₃	-	THF/H ₂ O 2:1	4	RT	46
4	H	0.11 eq AgOAc	3.0 eq NEt ₃	THF/H ₂ O 45:5	19	Δ	<10 %
5	H	hν	-	THF/H ₂ O 8:2	2	RT	53
6	Me	0.2 eq Ag ₂ O	-	MeOH	23	Δ	74

Die besten Ausbeuten (59 %) konnten mit katalytischen Mengen Silbertrifluoracetat erzielt werden (Tabelle 1, Eintrag 2). Durch Bestrahlung in THF/Wasser erhält man die Carbonsäure **291a** in einer nur wesentlich geringeren Ausbeute von 53 %. Diese Methode hat den großen Vorteil ohne Silbersalz als Katalysator auszukommen und ist daher sowohl aus ökonomischen als auch aus ökologischen Gesichtspunkten vorzuziehen.

Der Methylester **291b** wurde durch eine katalytische Variante der *Wolff*-Umlagerung unter Verwendung von Silberoxid in Methanol mit 74 % Ausbeute aus **290** gewonnen.

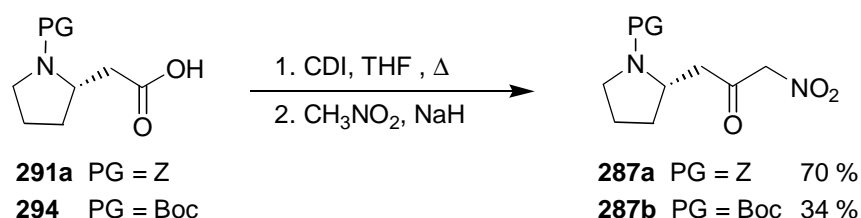
Nicht nur die *Z*-geschützte Aminosäure **289**, sondern auch *L*-Boc-Prolin (**292**) wurde zu der homologisierten Säure **294** umgesetzt (Schema 93).



Schema 93: Darstellung des homologisierten Boc-Prolins **294**

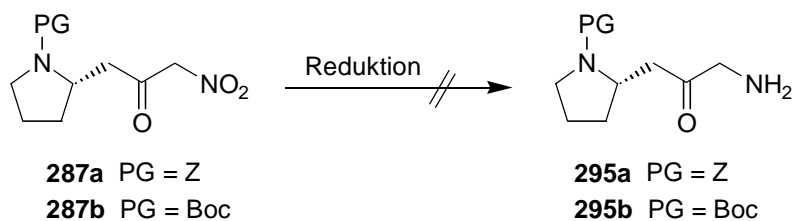
Die besten Ausbeuten wurden hier ebenfalls unter Verwendung von Silbertrifluoracetat erhalten. In einer Ausbeute von 57 % über zwei Stufen konnte die Carbonsäure **294** aus **292** erhalten werden.

Um zu Nitroketonen **287a** bzw. **287b** zu gelangen, wurden die homologisierten Carbonsäuren **291a** bzw. **294** zunächst mit CDI aktiviert und anschließend mit deprotoniertem Nitromethan umgesetzt (Schema 94). Das Boc-geschützte Nitroketon **287b** konnte in 34 % Ausbeute erhalten werden, die *Z*-Verbindung **287a** wurde in einer Ausbeute von 70 % gewonnen.



Schema 94: Darstellung der Nitroketone **287a** und **287b**

Es wurde nun versucht, die Nitroketone **287a** und **287b** zu den entsprechenden Amino-Verbindungen **295a** bzw. **295b** umzusetzen. Eine eventuell auftretende Reduktion der Ketofunktion hätte keine negative Auswirkung, da ohnehin eine Umwandlung in eine Alkoholgruppe im nächsten Schritt erfolgen soll.



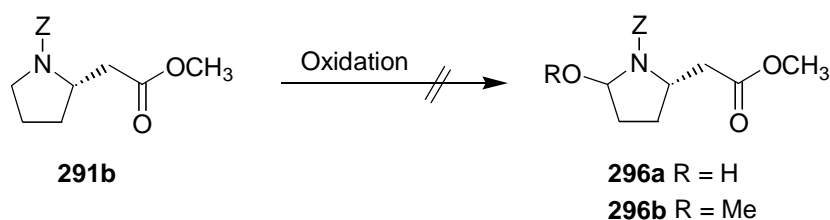
Schema 95: Reduktion der Nitroketone **287a** und **287b** liefert keine definierten Produkte

In Tabelle 13 sind die verschiedenen Methoden aufgelistet, die zum Einsatz kamen. Von *Raney*-Nickel und Titantrichlorid ist bekannt, dass die Z-Gruppe nicht angegriffen werden soll, so dass **287a** mit diesen Reduktionsmitteln umgesetzt wurde. Für das Boc-geschützte **287b** wurde mit Palladium als Katalysator gearbeitet. In allen Fällen konnte ein Abreagieren des Eduktes per DC-Kontrolle beobachtet werden. Allerdings führte keine der Reaktionen zu einem eindeutig definierbaren Produkt, sondern lieferte eine Reihe von Zersetzungsprodukten.

Tabelle 13: Reduktionsversuche der Nitroketone **287a** und **287b**

Nr	PG	Red.mittel	Lösungsmittel	t [h]	T	Ergebnis
1	Z	Ra-Ni/H ₂ -Atm.	HOAc/Ac ₂ O 9:1	17	RT	Zersetzung
2	Z	TiCl ₃	Methanol	1	0 °C	Zersetzung
3	Boc	Pd/C/H ₂ -Atm.	Methanol	24	RT	Zersetzung

Parallel zu diesen Untersuchungen wurden erste Vorversuche zur Einführung einer Abgangsgruppe in α -Position zum Stickstoff unternommen (Schema 96). Hierzu diente als Edukt der homologisierte Methylester **291b**.



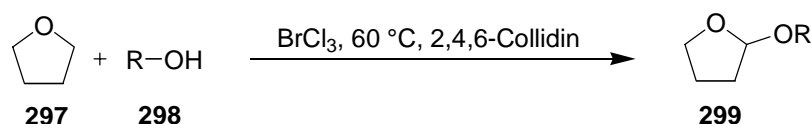
Schema 96: Versuche zur Einführung von OR an **291b**

Tabelle 14: Übersicht über die verwendeten Methoden zur Darstellung von **296**

Nr	R	Oxidationsmittel	Lösungsmittel	t	T	Ergebnis.
1	Me	e ⁻ , 14 V, 0.14 A	MeOH	10 min	RT	Zersetzung
2	H	DMD	CH ₂ Cl ₂	3 d	RT	Zersetzung
3	Me	2,4,6-Collidin, BrCCl ₃	MeOH	18 h	55 °C	Edukt

Zunächst wurde zur Oxidation von **291b** auf das von *Shono et al.*¹¹³ entwickelte Verfahren der elektrochemischen Oxidation zurückgegriffen. Unter den angewandten Bedingungen konnte allerdings nicht das gewünschte Produkt erhalten werden. Alternativ wurde versucht eine Umsetzung mit Dimethyldioxiran (DMD) zu erzielen. Von *Saladino et al.*¹¹⁴ wurden damit erfolgreich sowohl Z-Prolin als auch Z-Prolinethylester und andere Aminosäuren oxidiert. Die Übertragung auf den homologen Z-Prolinmethylester **291b** allerdings scheiterte. Es konnten nur Zersetzungsprodukte isoliert werden.

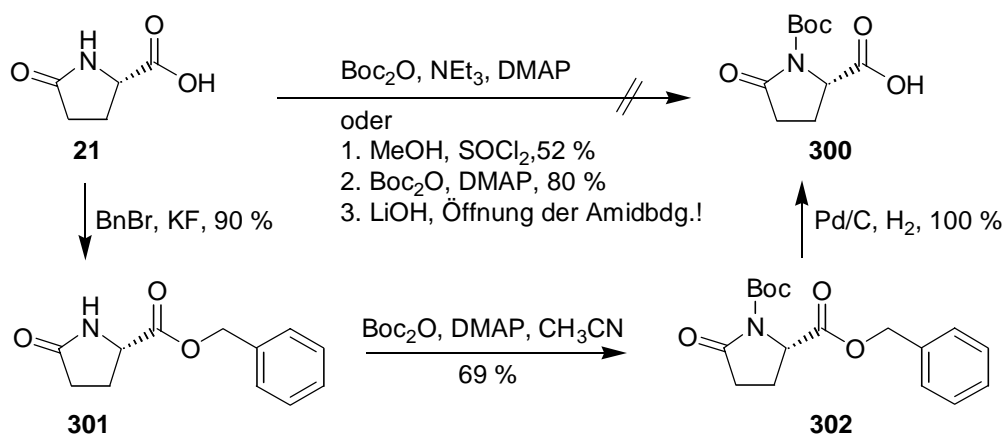
*Parsons et al.*¹¹⁵ beschreiben eine Methode, mit der Tetrahydrofuran in α -Position zum Sauerstoff mit Alkoholen gekuppelt wurde (Schema 97).



Schema 97: Darstellung von THF-Ethern **299** durch *Parsons et al.*

Zur Herstellung der THF-Ether **299** werden 2,4,6-Collidin und BrCCl₃ eingesetzt. Bei dem Versuch, analog das Halbaminal **296b** herzustellen, konnte lediglich Edukt re-isoliert werden. Die Schwierigkeiten, bereits das Modell-System **291b** in α -Stellung zu oxidieren, führten zu der Überlegung, eine neue Synthese-Strategie zu verfolgen. Es sollte möglich sein, diese Problematik mit einem Startmaterial zu umgehen, das bereits eine Sauerstoff-Funktion in der richtigen Position mitbringt. Zunächst wurde Oxoprolin **21** (Schema 98) als Ausgangsmaterial untersucht. Die darin enthaltene Amidfunktion sollte später durch Reduktion in ein Halbaminal überführbar sein.

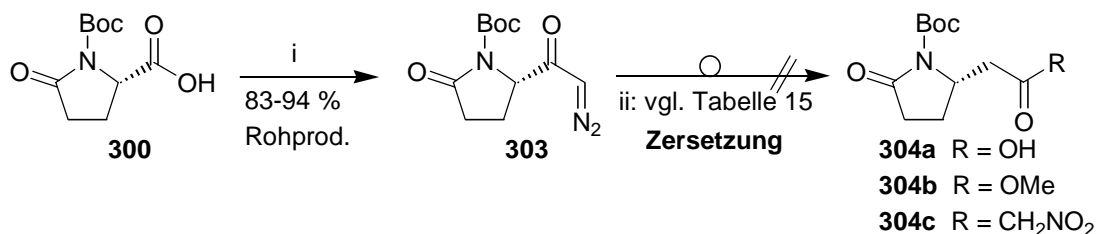
3.3.2 Untersuchungen zu Oxoprolin als Ausgangsmaterial zur Sperabillin-Synthese

Schema 98: Darstellung von Boc-geschütztem Oxoprolin **300**

Oxoprolin **21** sollte für die weiteren Funktionalisierungen mit einer Boc-Schutzgruppe versehen werden. Die direkte Umsetzung von **21** mit Boc_2O lieferte allerdings nur Edukt. Dagegen kann der Methylester von **21** problemlos geschützt werden. Die Verseifung des Boc-geschützten Methylesters verlief allerdings unter Spaltung der Amidbindung, so dass über diesen Weg **300** ebenfalls nicht zugänglich war.

Erfolgreich konnte über den Umweg des Benzylesters **301** das gewünschte Produkt synthetisiert werden. Der Benzylester **301** war in 90 % Ausbeute durch Umsetzung des Oxoprolins **21** mit Benzylbromid erhältlich. Die Boc-Schutzung lieferte 69 % **302**, das anschließend mit Pd/C quantitativ zum gewünschten Produkte **300** hydriert werden konnte.

Analog der für die Prolin-Derivate **289** und **292** erprobten Methoden, wurde nun ebenfalls versucht, die homologisierte Aminosäure **304a** herzustellen (Schema 99).



i: 1. Methansulfochlorid oder Chlorameisensäureisobutylester, 2. Diazomethan

Schema 99: Versuch der Darstellung von **305a-c**

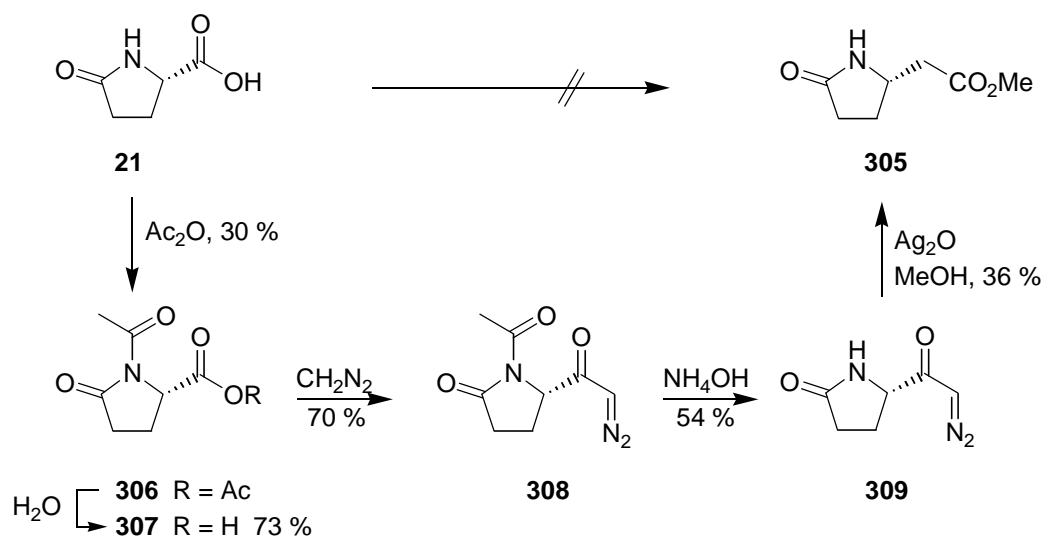
Das Diazoketon **303** konnte als Rohprodukt in 83-94 % Ausbeute aus **300** erhalten werden. Wiederholte Versuche, unter verschiedensten Bedingungen (Tabelle 15) zur Carbonsäure **304a** oder den Derivaten **304b** und **304c** zu gelangen, scheiterten jedoch.

Tabelle 15: Versuche zur Homologisierung von **300**

Nr	R	Katalysator	Base	Lösungsmittel	t	T
1	OH	0.3 eq AgNO ₃	-	THF/H ₂ O 2:1	4 d	RT
2	OH	0.11 eq AgCO ₂ CF ₃	2.8 eq NEt ₃	THF/H ₂ O 10:1	1 d	RT
3	OH	h•v	-	THF/H ₂ O 8:2	2 h	RT
4	OH	0.11 eq AgCO ₂ Ph	2.9 eq NEt ₃	THF/H ₂ O 11:1	1 d	0 °C
5	OMe	0.11 eq AgCO ₂ Ph	2.9 eq NEt ₃	MeOH	7 h	RT
6	OMe	0.88 eq AgCO ₂ Ph + Ultraschall	18 eq NEt ₃	MeOH	10 min	RT
7	CH ₂ NO ₂	0.2 eq AgCO ₂ CF ₃	11 eq NEt ₃	THF + 10 eq CH ₃ NO ₂	1 d	RT

Sowohl der Einsatz von diversen Silbersalzen (Tabelle 4, Eintrag 1-4), als auch die Bestrahlung mit UV-Licht führten nicht zum gewünschten Produkt **304a**. Die Versuche, den Methylester **304b** durch Umlagerung in Methanol zu erhalten, führten ebenfalls nur zu Zersetzungsprodukten. In Gegenwart von Nitromethan wurde die direkte Umsetzung zum Nitroketon **304c** versucht. Aber auch in diesem Fall konnten nur mehrere, nicht identifizierbare Nebenprodukte isoliert werden.

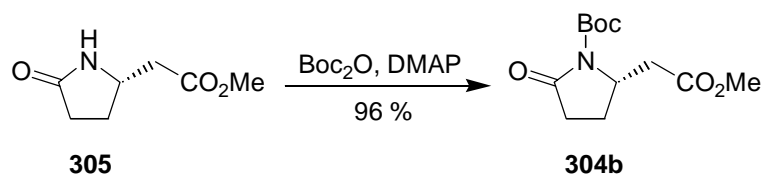
Auch die Umlagerungsversuche von ungeschütztem Oxoprolin **21** zur Verbindung **305** scheiterten aufgrund der schlechten Löslichkeit des Eduktes **21** bereits an der Darstellung eines entsprechenden Diazoketons (Schema 100). Diese Beobachtung wird auch von Nagasaka *et al.*¹¹⁶ beschrieben. Alternativ wurde von ihnen die Synthesesequenz zu **305** über das Acetylgeschützte Oxoprolin **307** entwickelt (Schema 100), die auch im Rahmen dieser Arbeit benutzt wurde, um zu dem Ester der homologisierten Aminosäure **305** zu gelangen.



Schema 100: Darstellung von **305** über den Umweg der Acetylschätzung

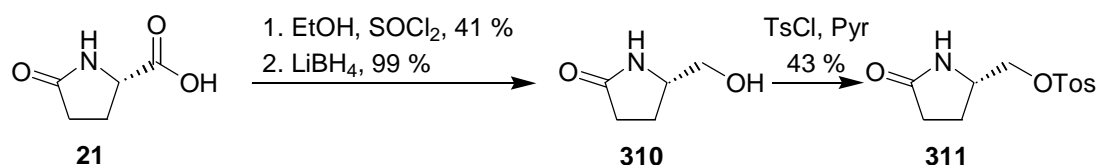
Ausgehend von Oxoprolin **21** wurde zunächst der Stickstoff acyliert. Dabei entstand das Anhydrid **306**, das durch Hydrolyse zu **307** umgesetzt werden konnte. Nach Umsetzung der Carbonsäure **307** mit Diazomethan konnte das Diazoketon **308** in 70 % Rohausbeute erhalten werden. Nach Entfernen der Acetylschutzgruppe konnte das entstandene, ungeschützte Diazoketon **309** mit Hilfe von Silberoxid in Methanol zum Methylester **305** in einer Ausbeute von 36 % umgelagert werden. In dieser Synthesesequenz birgt insbesondere die Entschätzung von **308** mit wässrigem Ammoniak Probleme bei der Aufarbeitung. Durch die gute Wasserlöslichkeit des Produktes musste mehr als zwanzigmal extrahiert werden, um 54 % Ausbeute zu erhalten. Eine kontinuierliche Extraktion hingegen führt zu einer Zersetzung der Substanz.

Es gelang zwar, die über diesen Weg gewonnenen Methylester **305** in 96 % Ausbeute zu dem Boc-geschützten Derivat **304b** umzusetzen (Schema 101), allerdings erschien in Anbetracht der hohen Stufenzahl mit teilweise mäßigen Ausbeuten eine weitere Verfolgung dieser Sequenz als nicht konkurrenzfähig.



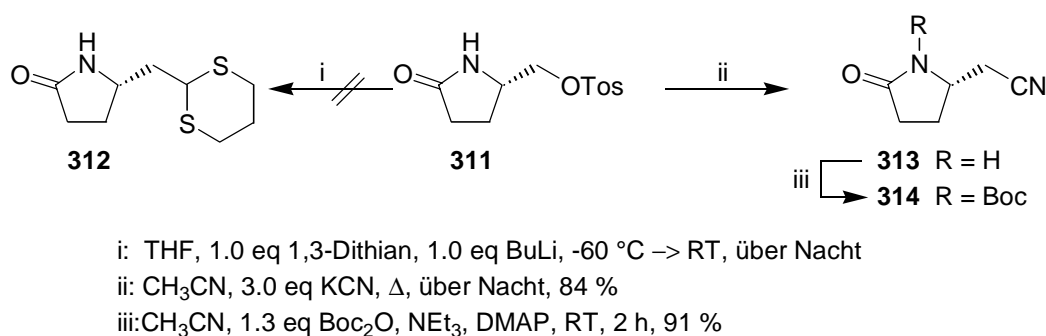
Schema 101: Boc-Schätzung des homologisierten Methylesters **305**

Es sollte daher nach alternativen Zugangsmöglichkeiten zu der homologen Aminosäure **304a** gesucht werden. Zunächst wurde auf üblichem Wege, ausgehend von Oxoprolin **21**, der Ethylester hergestellt, der durch Reduktion mit Lithiumborhydrid zu **310** umgesetzt wurde. Die Tosylierung zu **311** verlief mit 43 % Ausbeute (Schema 102).



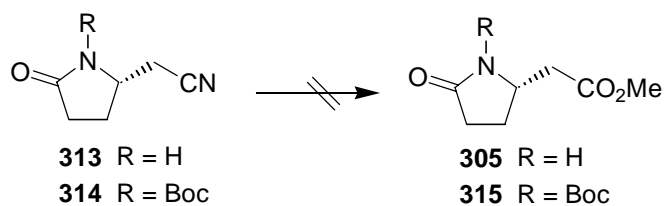
Schema 102: Darstellung von **311**

Das Tosylat **311** diente als Ausgangsmaterial für zwei verschiedene Versuche (Schema 103) zur Verlängerung der Seitenkette um ein C-Atom. Einerseits wurde untersucht, inwieweit eine nucleophile Substitution der Tosylgruppe in **311** durch 1,3-Dithian zu **312** möglich ist. Bei dieser Umsetzung konnte allerdings nur Edukt reisoliert werden. Setzte man dagegen **311** mit Kaliumcyanid um, so war es möglich, die Verbindung **313** in 84 % Ausbeute zu erhalten. Die Boc-Schätzung des Nitrils **313** zu **314** verlief mit 91 % Ausbeute.



Schema 103: Umsetzung des Tosylats **311** zum Nitril **314**

Der nächste Schritt musste nun die Methanolyse des Nitrils **313** bzw. **314** zu dem entsprechenden Methylester **305** bzw. **315** sein (Schema 104, Tabelle 16).

**Schema 104:** Versuch der Umsetzung von **313** bzw. **314** zum Methylester **305** bzw. **315****Tabelle 16:** Bedingungen der Versuche zur Umsetzung von **313** bzw. **314** zu **305** bzw. **315**

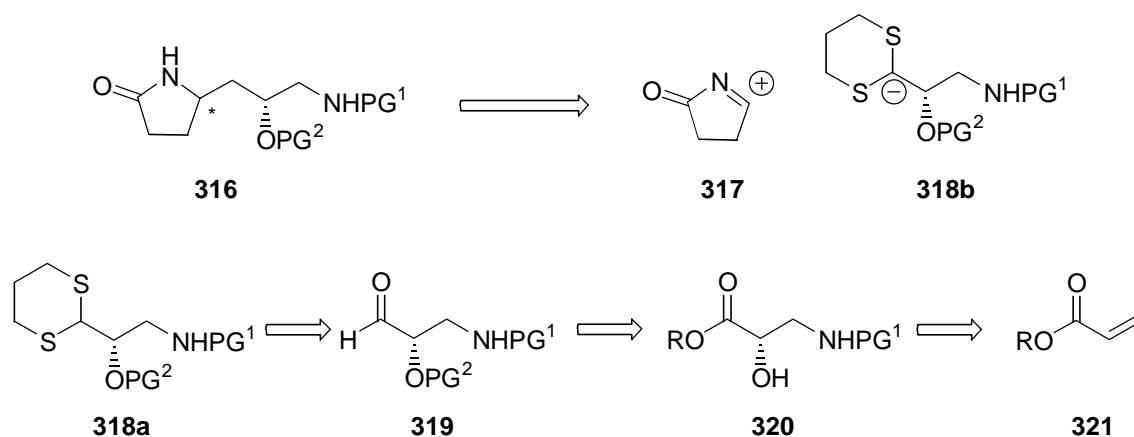
Nr	R	Bedingungen	T	t	Ergebnis
1	H	HCl ges. Methanol	RT	1 d	Edukt
2	H	<i>p</i> -TsOH, Methanol	Δ	5 d	Edukt
3	Boc	<i>p</i> -TsOH, Methanol	Δ	1 d	Zers.

Die Versuche, **313** bzw. **314** in Methanol durch Zusatz von Säure in den homologisierten Methylester **305** bzw. **315** umzuwandeln, blieben jedoch erfolglos. Für **313** konnte sowohl bei der Verwendung von HCl als auch von *p*-TsOH nur Edukt rückgewonnen werden. **314** wird unter den Bedingungen der Methanolyse zersetzt. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Gewinnung der entsprechenden β -Aminosäure **304a** nicht ohne Schwierigkeiten zu bewerkstelligen ist. Daher wurden weitere Untersuchungen vorgenommen, um alternative Wege zu Sperabillin bzw. Negamycin zu erschließen; sie werden im Folgenden beschrieben.

3.4 Untersuchungen zur Umsetzung von Pyrrolidon mit Nucleophilen

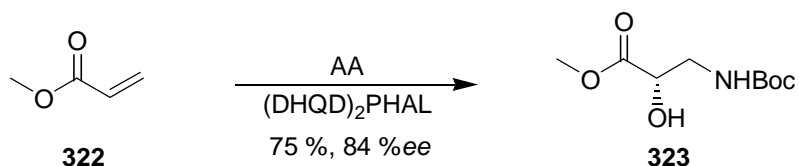
3.4.1 Voruntersuchungen zur Anknüpfung von Aminoalkoholderivaten

Ein günstiges, fünfgliedriges cyclisches Ausgangsprodukt zur Darstellung von Negamycin **17** bzw. Sperabillin **15** könnte Pyrrolidon (**22**) sein. Wie retrosynthetische Überlegungen in Schema 105 zeigen, könnte der Aufbau von **316** durch Kupplung eines Acyliumions **317** mit einem Nucleophil der Art **318b** erfolgen. Interessant wäre zu beobachten, in wie weit eine Diastereoselektivität in diesem Schritt erreicht werden kann. Anschließend müsste die Thioacetalgruppe entfernt werden.



Schema 105: Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung von **316**

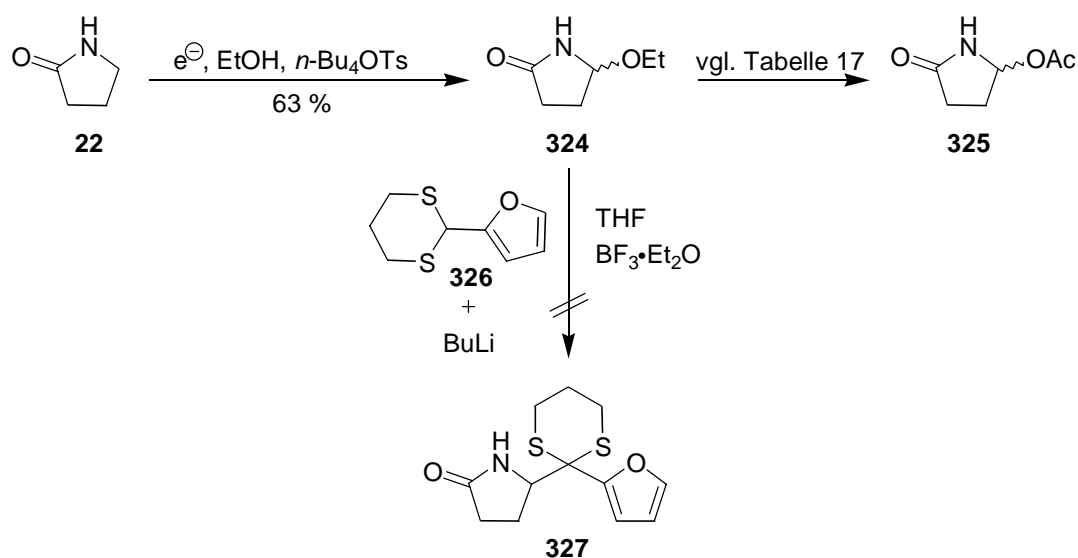
Der Aufbau der Kupplungskomponente **318a** ist über eine *Asymmetrische Aminohydroxylierung* des Acrylates **321** denkbar. Anschließend müsste zum Aldehyd **319** reduziert werden, bevor dann eine Umwandlung zum Thioacetal **318a** erfolgen kann.



Schema 106: Aminohydroxylierung von **322**

Für die Aminohydroxylierung von **322** wurde *N*-Boc-Carbamat als Stickstoffquelle eingesetzt und, um zur richtigen Stereochemie im Produkt zu gelangen, (DHQD)₂PHAL als chiraler Ligand verwendet (Schema 106). Diese Umsetzung verläuft mit 75 % Ausbeute und 84 % *ee* erfolgreich zu **233**.

Vor der weiteren Umwandlung des Aminohydroxylierungsproduktes **323** zu dem Thioacetal **318a** wurde erst anhand des Modellsystems **326** getestet, inwiefern die Anknüpfung von Thioacetalen an Pyrrolidon (**22**) überhaupt erfolgsversprechend ist (Schema 107).



Schema 107: Modell-Versuch zur Anknüpfung von Nucleophilen **326** an Pyrrolidon (**22**)

Tabelle 17: Bildung des Anhydrids **325** aus Ethoxyprolin **324**

Nr	Bedingungen	T	325:324
1	HOAc	35 °C	2.2:1
2	HOAc+Ac ₂ O	70 °C	Zers.
3	HOAc+Ac ₂ O	40 °C	Zers.
4	TFA+(CF ₃ CO) ₂ O	RT	Zers.

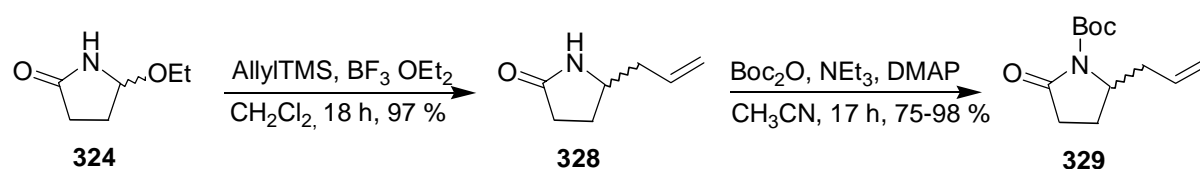
Zunächst wurde Pyrrolidon (**22**) durch elektrochemische Oxidation in das Ethoxy-Pyrrolidon **324** in 63 % Ausbeute überführt. Alternativ kann **324** auch durch Reduktion von Succinimid erzeugt werden. Auf letzterem Weg ergaben sich jedoch Schwierigkeiten in der Reproduzierbarkeit und häufig erhielt man Edukt/Produkt Gemische.

Um eine bessere Abgangsgruppe zu erhalten, sollte - wie in der Literatur¹¹⁶ beschrieben - die Umsetzung von **324** zum gemischten Anhydrid **325** erfolgen. Wie in Tabelle 17 (Eintrag 1) aufgeführt, konnte allerdings im besten Falle eine Mischung des Eduktes **324** und des gewünschten Produktes **325** im Verhältnis 2.2:1 erhalten werden.

Daher wurde versucht, direkt das Ethoxy-Pyrrolidon **324** mit der Modellverbindung **326** zu kuppeln. Durch Umsetzung mit Butyllithium sollte das Thioacetal deprotoniert werden und durch Zusatz von BF_3 -Etherat eine Aktivierung stattfinden. Das Edukt reagierte zwar ab, man erhielt jedoch eine komplexe Mischung an Produkten, die laut Massenspektrum Anteile des Produkts **327** enthielten. Eine genaue Bestimmung der entstandenen Spezies war nicht möglich.

3.4.2 Darstellung von Allyl-substituierten Pyrrolidon-Derivaten

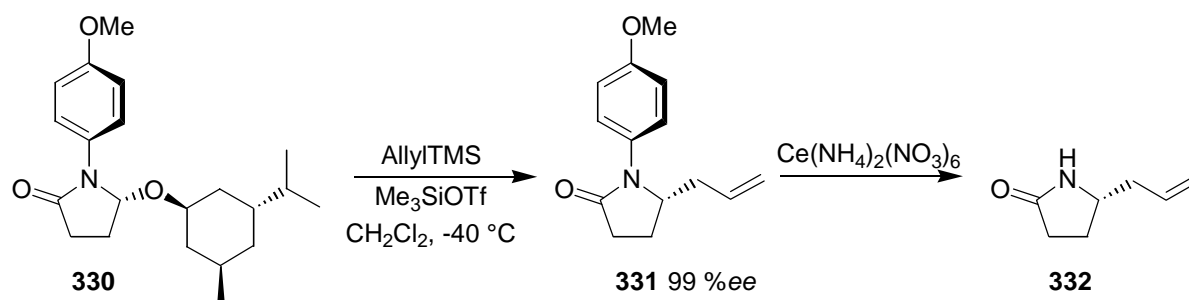
Um die zweite im Rahmen der Retrosynthese in Schema 90 angesprochene Möglichkeit der Negamycin-Herstellung auszuloten, wurde versucht, das Ethoxy-Pyrrolidon **324** zum Allylderivat **328** umzusetzen. Mit *Grignard*-Reagenzien gelang dies nicht, jedoch konnte nach einer Vorschrift von *Speckamp et al.*¹¹⁷ **328** in 97 % Ausbeute durch Umsatz von **324** mit Trimethylallylsilan erhalten werden (Schema 108). Die Boc-Schützung zu **329** verlief mit bis zu 98 % Ausbeute.



Schema 108: Darstellung von Boc-geschütztem Allylpyrrolidon **329**

Das so gewonnene und geschützte Allylpyrrolidon **329** scheint ein ideales Ausgangsprodukt zu sein, um nach Einführung der Aminoalkohlgruppe und der Doppelbindung im Ringsystem zu der zentralen Aminosäureinheit **18** in Negamycin bzw. Sperabillin zu gelangen. Zunächst

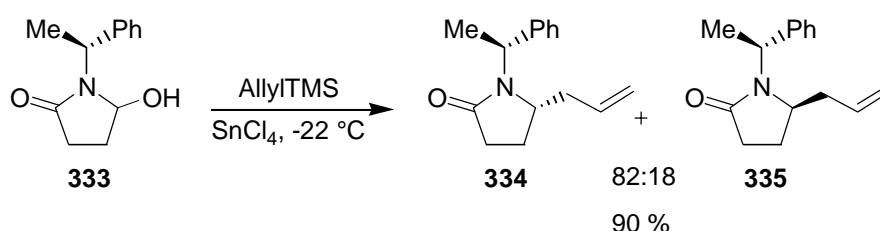
sollte die Durchführbarkeit dieser Synthese-Sequenz am Racemat **329** abgeklärt werden. Darüber hinaus bietet diese Vorgehensweise aber die Perspektive, zu einem späteren Zeitpunkt enantiomerenreines Allylderivat **332** einzusetzen. Dieses wird in der Literatur z. B. mit Hilfe von chiralen Auxiliaren erzeugt (Schema 109).



Schema 109: Darstellung von chiralem **332** durch *Simpkins et al.*

*Simpkins et al.*¹¹⁸ gehen in ihrer Synthese von atropisomeren Lactamen **330** aus, die zusätzlich ein chirales Auxiliar tragen. Durch Addition von Allyl-TMS und anschließende Entschützung ist so **332** enantiomerenrein zugänglich.

Eine andere Variante Allyl-TMS diastereoselektiv zu addieren, wird von *Polniaszek et al.* beschrieben.¹¹⁹



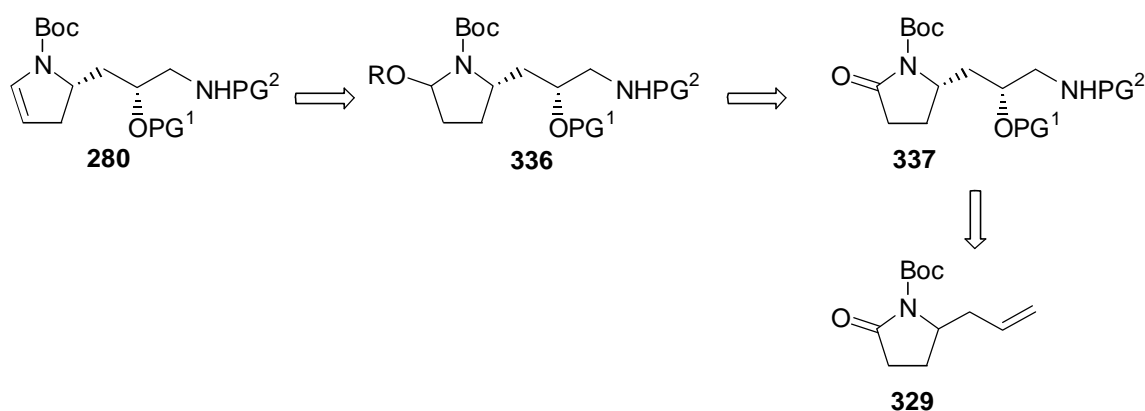
Schema 110: Darstellung von chiralem **334** durch *Polniaszek et al.*

Durch den Einsatzes des chiralen Vorläufers **333** kann das gewünschte Diastereomer **334** in einem Verhältnis von 82:18 erzeugt werden.

3.5 Synthese von Negamycin

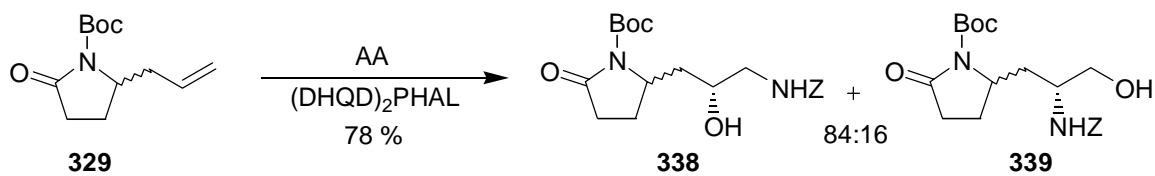
3.5.1 Asymmetrische Aminohydroxylierung: Schlüsselschritt in der Synthese von Negamycin

Der Syntheseweg für die Darstellung der Schlüsselverbindung **280** aus der Allyl-Verbindung **329** ist in Schema 111 dargestellt. Die Doppelbindung in **280** soll durch Eliminierung von ROH in **336** eingeführt werden.



Schema 111: Retrosynthese der Darstellung von **280** ausgehend von **329**

Der Aufbau der Aminoalkoholfunktion in **337** aus der Allylverbindung **329** stellt den Schlüsselschritt dieser Synthesesequenz dar. Zur Einführung dieser Funktionalitäten wurde auf die *Asymmetrische Aminohydroxylierung* zurückgegriffen (Schema 112).



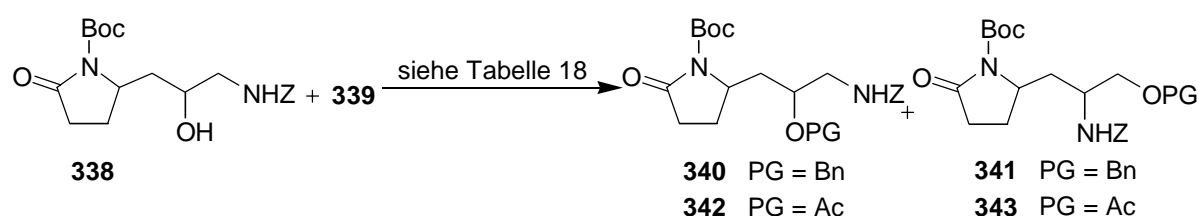
Schema 112: Asymmetrische Aminohydroxylierung von **329**

Ziel war es, die neue Aminofunktion mit einer zur Boc-Gruppe orthogonalen Schutzgruppe zu versehen. Daher wurde Benzylcarbamat als Stickstoffquelle in der AA eingesetzt. Um zu der benötigten Stereochemie am OH-substituierten Kohlenstoffatom zu gelangen fand (DHQD)₂PHAL als chiraler Ligand Verwendung. Unter diesen Bedingungen erhielt man in

bis zu 78 % Ausbeute (laut $^1\text{H-NMR}$) ein 84:16 Regioisomerengemisch zugunsten des terminalen Amins **338**. Eine Trennung der Regioisomere war ebenso wenig möglich, wie die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der beiden in der Reaktion entstandenen Diastereomere von **338**.

Die Schützung der Alkoholfunktion des Aminohydroxylierungsproduktes **338/339** sollte möglichst mit einer Schutzgruppe erfolgen, die später gleichzeitig entweder mit der Z- oder Boc-Gruppe entfernt werden kann, um so einen Arbeitsschritt zu sparen.

Zunächst wurde versucht, eine Benzylgruppe einzuführen (Schema 113). Die Versuche aus **338/339** die gewünschten Produkte **340/341** mit Benzylbromid unter Einwirkung von Silberoxid, Natriumhydroxid oder Kaliumfluorid zu erhalten, scheiterten ebenso wie der Einsatz von Benzyltrichloracetimidat (Tabelle 18, Eintrag 1-5).



Schema 113: Acetylschützung von **338** und Versuch der Benzyl-Schützung von **338**

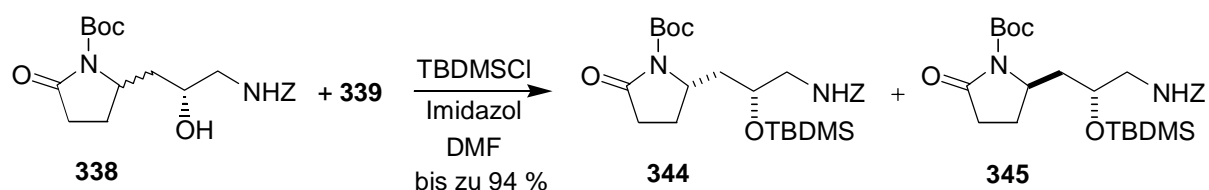
Tabelle 18: Acetylschützung und Versuch der Benzyl-Schützung von **338**

Nr	PG	Bedingungen	LM	T	t	Ergebnis
1	Bn	2.5 eq BnBr, 2 eq Ag ₂ O	DMF	0 °C → RT	1 d	Edukt
2	Bn	2.5 eq BnBr, 2 eq Ag ₂ O	CH ₂ Cl ₂	0 °C → RT	2 d	Edukt
3	Bn	2.0 eq BnBr, 2.0 eq NaH, 1.7 eq Bu ₄ NI	THF	0 °C → Δ	1 d	Zers.
4	Bn	2.0 eq BnBr, 4.8 eq 18-K-6, 4.8 eq KF	THF	Δ	1 d	Zers.
5	Bn	2.0 eq BnOCNHCCl ₃ , kat. CF ₃ SO ₃ H	CH ₂ Cl ₂ +Hexan	RT	3 d	Zers.
6	Ac	3.0 eq Ac ₂ O, kat. DMAP	Pyridin	RT	3 d	96 % ^a

a: Rohausbeute

Alternativ wurde die Einführung einer Acetyl-Schutzgruppe untersucht. In 96 % Rohausbeute erhielt man nach Acylierung ein Gemisch der Regioisomeren **342/343** (Schema 113, Tabelle 18, Eintrag 6).

Vorteilhafter wäre es jedoch den Alkohol mit einer Schutzgruppe zu versehen, die stabiler gegenüber den folgenden Umsetzungen ist und welche dennoch gleichzeitig mit der Boc-Gruppe abspaltbar sein soll. Aus diesen Gründen wurden **338/339** mit TBDMSCl umgesetzt (Schema 114).



Schema 114: TBDMS-Schützung von **338**

Durch Umsetzung von **338/339** konnten in einer Gesamtausbeute von bis zu 94 % die gewünschten Silyl-geschützten Produkte **344/345** erhalten werden, die noch Anteile des unerwünschten Regioisomers enthielten. Nach chromatographischer Reinigung waren nur noch Spuren dieses unerwünschten Regioisomers im ^1H -Spektrum zu detektieren. Auf chromatographischem Wege ließen sich auch die beiden Diastereomere **344** und **345** antrennen, die nahezu 1:1 anfielen. Aus der Mischfraktion ließ sich durch Umkristallisation weiteres diastereomerenreines, kristallines Produkt **345** erhalten, während angereichertes **344** als Öl aus der Mutterlauge gewonnen werden konnte.

Auf dieser Stufe war auch eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von **345** durch HPLC möglich. Als Referenz diente *ent*-**345** bzw. *ent*-**344**, das durch Aminohydroxylierung von **329** mit (DHQ) $_2$ PHAL als chiraalem Liganden und anschließender TBDMS-Schützung gewonnen wurde.

Tabelle 19: Bestimmung des Enantiomernüberschusses von **345**

Nr	Diastereomer	Enantiomerenüberschuss
1	344	nicht bestimmbar ^a
2	345	3 % <i>ee</i>
3	<i>ent</i> - 344	nicht bestimmbar ^a
4	<i>ent</i> - 345	-14 % <i>ee</i>

a: nahezu racemisch, aber keine vollständige Basislinientrennung, sowie Überlagerung mit Spuren des zweiten Regioisomers

Die Messungen ergaben einen sehr geringen Enantiomerenüberschuss von 3 %*ee* für das Diastereomer **345**. Ebenfalls nahezu racemisch liegt **344** vor. Eine genaue Angabe des *ee*-Wertes ist in diesem Fall aufgrund der nicht vollständigen Basislinientrennung und der Überlagerungen mit Resten des in Spuren vorhandenen zweiten Regioisomers nicht möglich. Überlegungen, dass eventuell der selbst hergestellte (DHQD)₂PHAL-Ligand inaktiv war, können dadurch entkräftet werden, dass unter Verwendung von (DHQ)₂PHAL die dazugehörigen Enantiomere *ent*-**344** und *ent*-**345** (14 %*ee*) ebenfalls nur mit geringer Selektivität entstanden waren.

Eine Zuordnung der relativen Konfiguration der Diastereomere **344** und **345** über 2-dimensionale NMR-Methoden war nicht eindeutig möglich, so dass versucht wurde, durch Röntgenstrukturuntersuchungen eine Aussage über die räumliche Anordnung der Produkte zu treffen. Aus einer Lösung von **345** in Ethanol/Wasser konnte schließlich ein Einkristall erhalten werden, in dem das Diastereomer **345** als Racemat vorlag. Trotz der schlechten Lokalisierbarkeit der TBDMS-Gruppe zeigt die Struktur eindeutig (Abbildung 7) eine *trans*-Anordnung der beiden Stereozentren. Folglich sollte **344** in der in Schema 114 gezeigten *cis*-Konfiguration vorliegen.

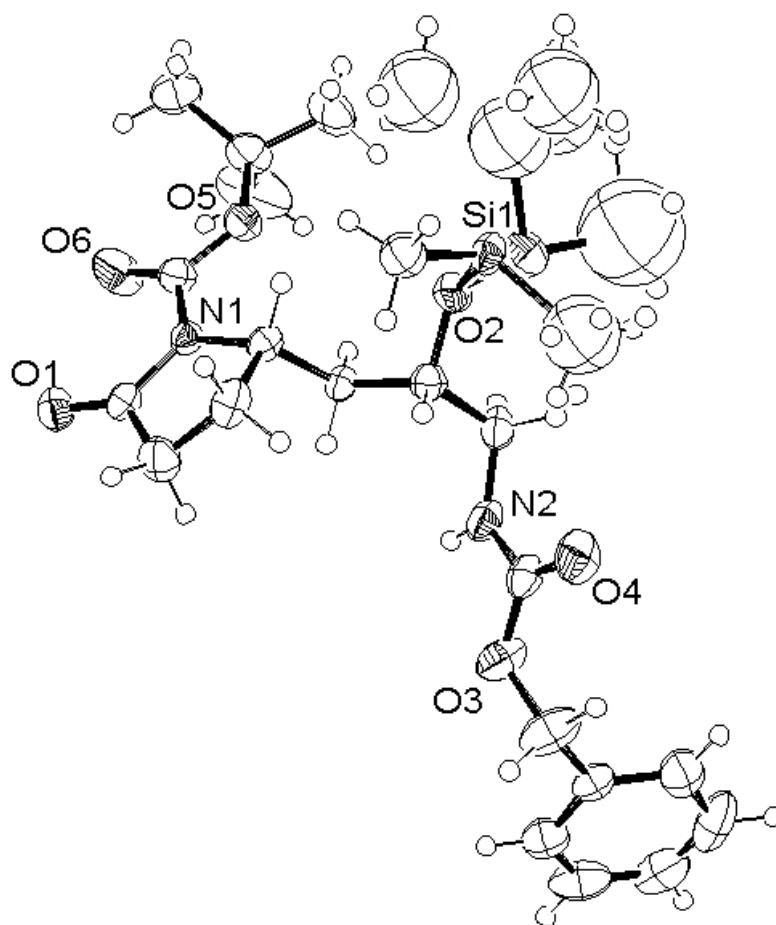
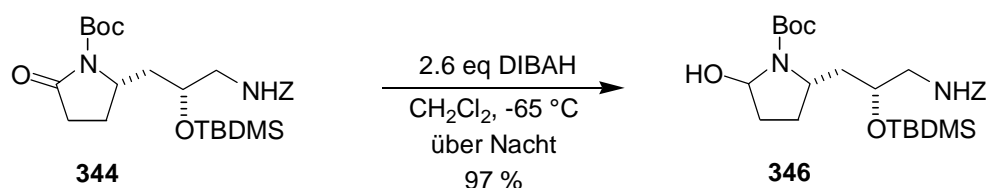


Abbildung 7: Röntgenstruktur von **345**; Röntgenographische Daten: siehe Cambridge Crystallographic Data Centre **CCDC 195239**

3.5.2 Darstellung der zentralen Aminosäurestruktur durch Ozonolyse

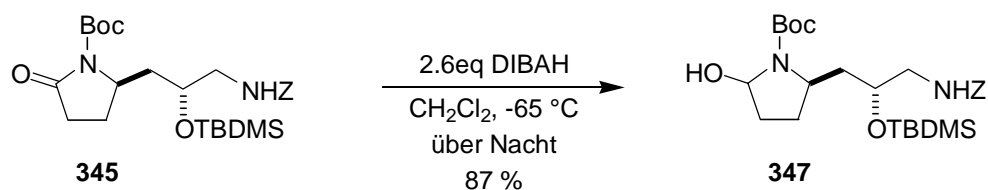
Wie in den retrosynthetischen Überlegungen (Schema 90, Schema 111) gezeigt, muss das Enamin **280** als Schlüsselmolekül vor der Ozonolyse hergestellt werden. Dazu wurde die Amid-Funktion in **344** bzw. **345** zunächst zum Halbaminal **346** (Schema 115) bzw. **347** (Schema 116) reduziert.



Schema 115: Reduktion von **344** mit DIBAH

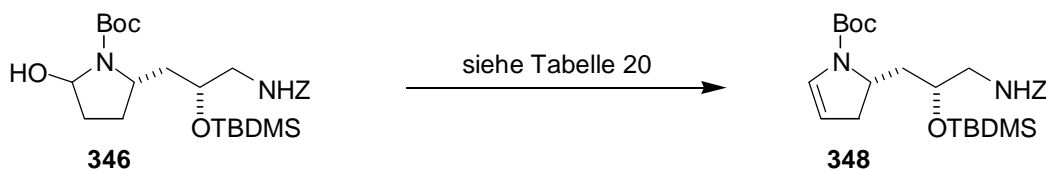
Durch Reduktion gelang es, **346** in 97 % Rohausbeute aus **344** herzustellen (Schema 115). Eine chromatographische Reinigung des Produktes ist zwar möglich, aber für die weitere Umsetzung nicht erforderlich. Neben DIBAH wurde auch Natriumborhydrid in Methanol als Reduktionsmittel getestet. Laut Massenspektroskopie wurde in diesem Fall jedoch Edukt zurückisoliert.

Auch das Diastereomer **345** wurde mit DIBAH umgesetzt. Es konnten so 87 % Rohprodukt **347** erhalten werden (Schema 116).



Schema 116: Reduktion von **345** mit DIBAH

Die anschließende Eliminierung von **346** zum Enamin **348** erwies sich als problematisch (Schema 117, Tabelle 20).



Schema 117: Eliminierung von **346**

Für die ersten Versuche wurden **346/347** als Diastereomerengemisch eingesetzt. Zunächst wurde versucht, durch Mesylierung eine bessere Abgangsgruppe zu erzeugen, die anschließend eliminiert werden sollte (Tabelle 20, Eintrag 1). Dies führte jedoch ebenso wenig zu dem gewünschten Produkt wie die Methylierung durch Dimethoxypropan (DMP) und anschließende Umsetzung mit TMSOTf (Tabelle 20, Eintrag 2), die in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften durchgeführt wurde.¹²⁰

Burgess-Reagenz, das normalerweise zur Umwandlung von Alkoholen in die entsprechenden Alkene verwendet wird,¹²¹ führte lediglich zu einer Zersetzung des Eduktes (Tabelle 20, Eintrag 3).

Correia et al. beschreiben die Herstellung von cyclischen Enaminen aus *N*-*O*-Acetalen durch Einsatz von Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Basen.¹²² Diese Methode wurde in verschiedenen Varianten auf **346** angewandt. Sowohl 2,6-Lutidin als auch Triethylamin und die *Hünig*-Base (*i*-Pr)₂NEt kamen zum Einsatz. Doch auch diese Versuche lieferten unter Stickstoff-Atmosphäre und Verwendung von trockenem Toluol im besten Falle 18 % des gewünschten Produktes (Eintrag 4). Bei genauerer Untersuchung der Nebenprodukte konnten bis zu 39 % **344** isoliert werden (Tabelle 20, Eintrag 9). Dieser Befund deutet auf eine extreme Oxidationsempfindlichkeit dieser Reaktion hin.

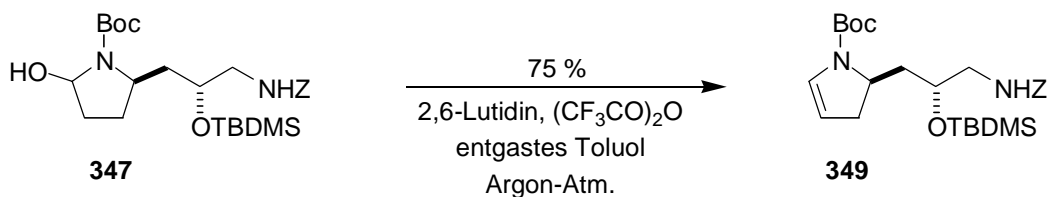
Durch Einsatz von entgastem Toluol und Arbeiten unter Argon-Atmosphäre konnten daher die Ausbeuten deutlich gesteigert werden. Setzt man das diastereomerenreine Edukt **346** ein, wurden unter diesen Bedingungen bis zu 73 % **348** isoliert (Tabelle 20, Eintrag 10).

Tabelle 20: Versuchsbedingungen zur Eliminierung von **346**

Nr	Bedingungen	Atm	LM	T	t	Ergebnis
1^a	2.0 eq MsCl, 2.0 eq NEt ₃	N ₂	CH ₂ Cl ₂	RT	2 h	keine Elim.
2^a	1.) 10 eq DMP, kat. CSA	N ₂	CH ₂ Cl ₂	0 °C	1.) 4 h	Zers.
	2.) 1.2 eq TMSOTf,				2.) 2 h	
3^a	1.4 eq <i>Burgess</i> Reagenz	N ₂	THF	70 °C	2 h	Zers.
4^a	20 eq 2,6-Lutidin,	N ₂	Toluol	0 °C → RT	über Nacht	18 %
	1.0 eq (CF ₃ CO ₂) ₂ O			Δ	20 min	
5^a	20 eq 2,6-Lutidin,	N ₂	Toluol	RT	1.5 h	Prod. Spuren +
	1.2 eq (CF ₃ CO ₂) ₂ O			Δ	2 h	Zers.
6^a	1.6 eq 2,6-Lutidin,	N ₂	Toluol	-78 °C → RT	über Nacht	Prod. Spuren +
	1.0 eq (CF ₃ CO ₂) ₂ O			Δ	1 h	Edukt
7^a	2.0 eq 2,6-Lutidin,	N ₂	Toluol	0 °C → RT	über Nacht	keine Elim.
	1.0 eq (CF ₃ CO ₂) ₂ O,			40 °C	10 min	
	2.0 2.0 eq (<i>i</i> -Pr) ₂ NEt					
8^a	5.0 eq NEt ₃ ,	N ₂	Toluol	0 °C → RT	über Nacht	Prod. Spuren
	1.2 eq (CF ₃ CO ₂) ₂ O			Δ	30 min	
9^a	20 eq 2,6-Lutidin,	N ₂	Toluol	RT	über Nacht	15 % +
	1.0 eq (CF ₃ CO ₂) ₂ O			Δ	1.5 h	39 % 344
10	20 eq 2,6-Lutidin,	Ar	Toluol ^b	0 °C → RT	2 h	73 %
	1.0 eq (CF ₃ CO ₂) ₂ O			Δ	2 h	

a: Als Edukt wurde eine Mischung aus **346/347** eingesetzt; b: entgast

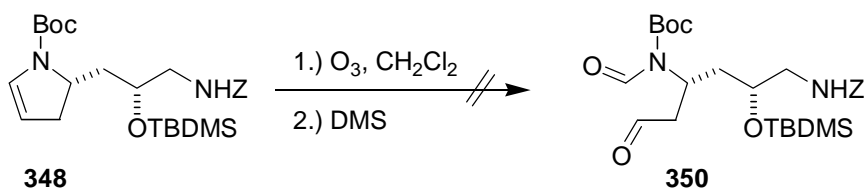
Die Übertragung der optimierten Versuchsparameter (Tabelle 20, Eintrag 10) auf das andere Diastereomer **347** führte zu **349** in 75 % Ausbeute (Schema 118).



Schema 118: Eliminierung zum Enamin **349**

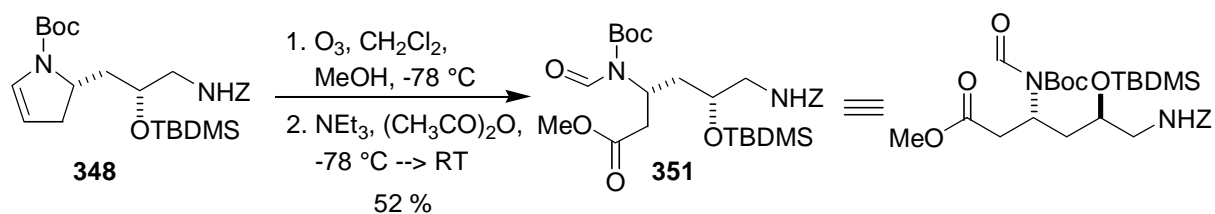
Der nächste Schritt zum Aufbau der zentralen Aminosäure **18** in Negamycin ist die oxidative Spaltung der Doppelbindung in den cyclischen Enaminen **348** bzw. **349**. Wie bereits in Schema 89 gezeigt, können - je nach Reaktionsführung nach Entstehung des primär Ozonides - prinzipiell sowohl Aldehyde als auch Methylester als Produkte gewonnen werden.

Setzt man **348** mit Ozon um und führt eine reduktive Aufarbeitung durch, sollte der Aldehyd **350** zugänglich sein (Schema 119). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes wies zwar das erwartete Signal der *N*-Formylgruppe auf, ein Aldehyd-Signal jedoch war nicht vorhanden. Auch das Massenspektrum ließ keine eindeutige Aussage über das entstandene Produkt zu.



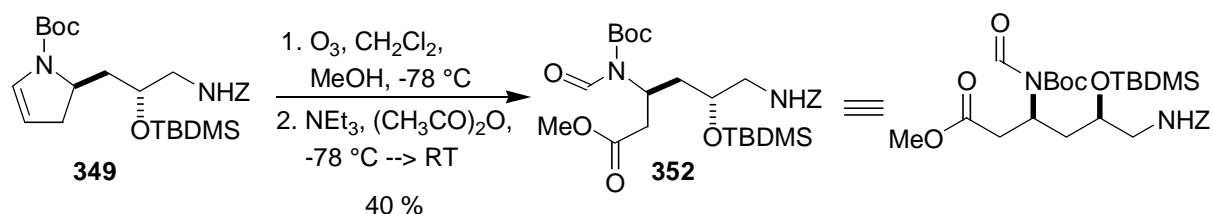
Schema 119: Versuch der Ozonolyse zum Aldehyd **350**

Erfolgreich verlief die Aufarbeitung unter Zusatz von Triethylamin und Essigsäureanhydrid (Schema 120). Man erhielt aus **348** den Methylester **351** in 52 % Ausbeute.



Schema 120: Darstellung von **351** durch Ozonolyse von **348**

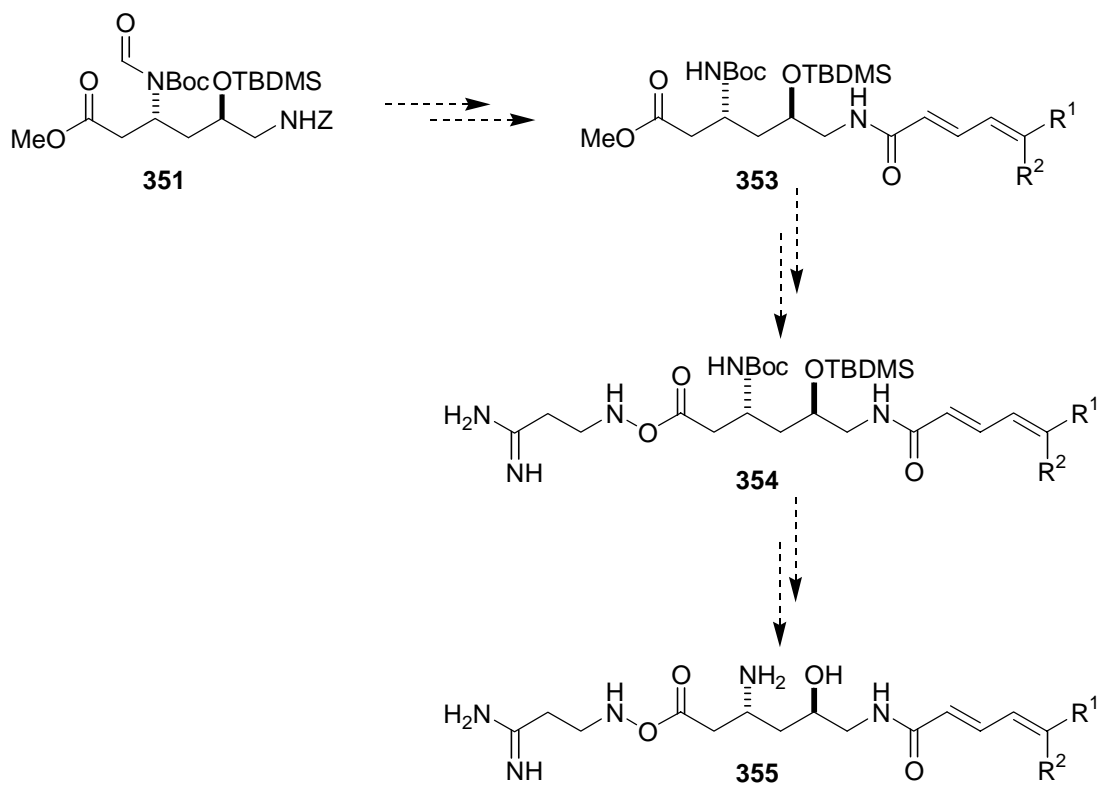
Ebenso ließ sich durch Ozonolyse aus **349** der entsprechende Methylester **352** in 40 % Ausbeute erhalten (Schema 121).



Schema 121: Darstellung von **352** durch Ozonolyse von **349**

Durch den Schlüsselschritt der Ozonolyse konnte somit sowohl die geschützte zentrale Aminosäureeinheit **351** von Negamycin bzw. Sperabillin, als auch **352** als Vorläufer von *epi*-Negamycin erhalten werden.

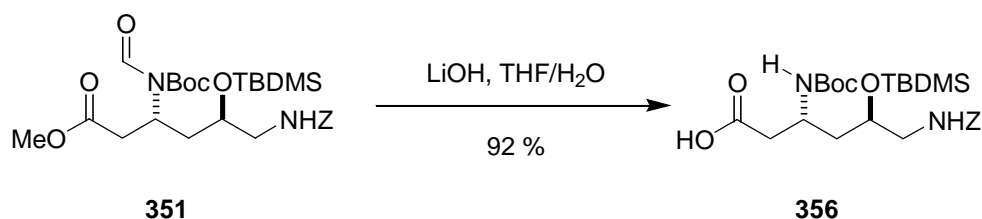
Um zu Sperabillin zu gelangen, müsste nun **351** Z-entschützt werden und anschließend die freie Aminofunktion mit der ungesättigten Carbonsäure **180** zu **353** umgesetzt werden. Nach Verseifung des Methylesters könnte mit dem Amidin-Derivat **181** zu **354** gekuppelt werden, bevor auch die restlichen Schutzgruppen entfernt würden (Schema 122).



Schema 122: Konzept der Darstellung von **355** ausgehend von **351**

3.5.3 Aufbau des Negamycin-Gerüsts durch Peptid-Kupplung

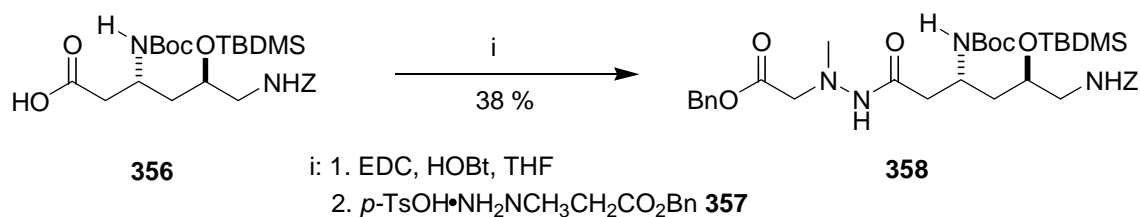
Um zum Negamycin- bzw. *epi*-Negamycin-Gerüst zu gelangen, muss der Methylester **352** bzw. **351** verseift werden (Schema 123), bevor anschließend die freie Carbonsäure mit dem geschützten Methylhydrazinderivat **357** umgesetzt werden kann. Exemplarisch wurde dies für die Verbindung **351** durchgeführt.



Schema 123: Verseifung von **351** mit Lithiumhydroxid

Bei der Umsetzung von **351** mit Lithiumhydroxid wird neben der Verseifung des Methylesters zur freien Säure gleichzeitig die Formylgruppe entfernt. Mit 92 % Ausbeute erhielt man das Produkt **356** (Schema 123).

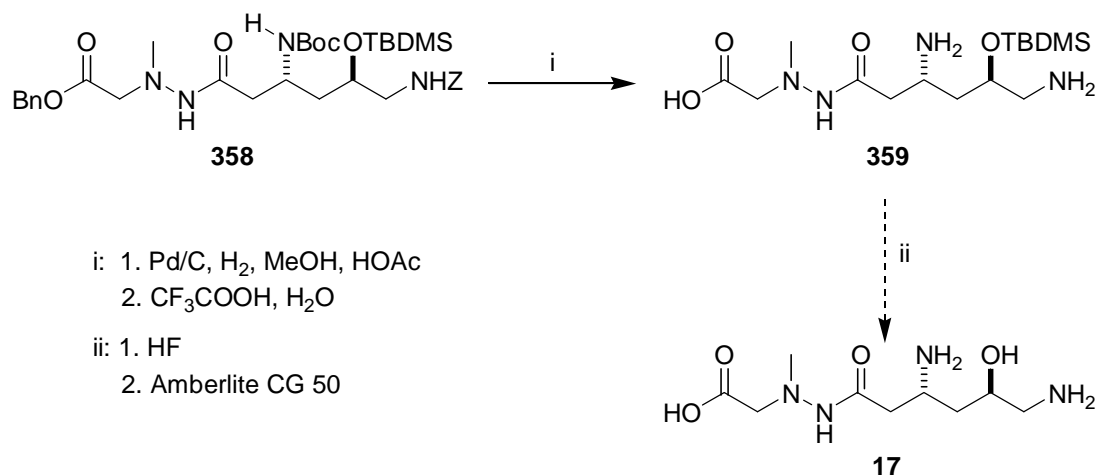
Dieses wurde anschließend, nach Aktivierung der Carbonsäure durch EDC/HOBt, mit **357** zum Negamycingerüst **358** in 38 % Ausbeute gekuppelt (Schema 124).



Schema 124: Peptidkupplung zum Negamycingerüst **358**

Mit der erfolgreichen Kupplung zu **358** gelang es, das vollständige Negamycingerüst aufzubauen. Um Negamycin **17** zu erhalten, ist die Entfernung der Schutzgruppen notwendig. Dies sollte durch Umsetzung mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre und anschließendes Rühren mit Trifluoressigsäure/Wasser 9:1 bewerkstelligt werden. Es konnte auf diesem Weg allerdings nur der Benzylester entfernt und die beiden Aminofunktionen freigesetzt werden (Schema 125). Im Roh-¹H-NMR von **359** war weiterhin die TBDMS-Gruppe ohne Abnahme an Intensität vorhanden. Nach Umsetzung mit 41 %iger Fluorwasserstoffsäure und

anschließender Chromatographie über Ionenaustauscher war im Protonenspektrum die Silylschutzgruppe nicht mehr zu sehen; es handelte sich aber nun um eine Mischung mehrerer Substanzen, die laut Massenspektrum das gewünschte Produkt und dessen Difluorsalz enthielt. Aufgrund der hohen Polarität des so erhaltenen Produktgemisches gelang es bisher nicht, daraus **17** in reiner Form zu isolieren.



Schema 125: Versuch der Entschützung von **358**

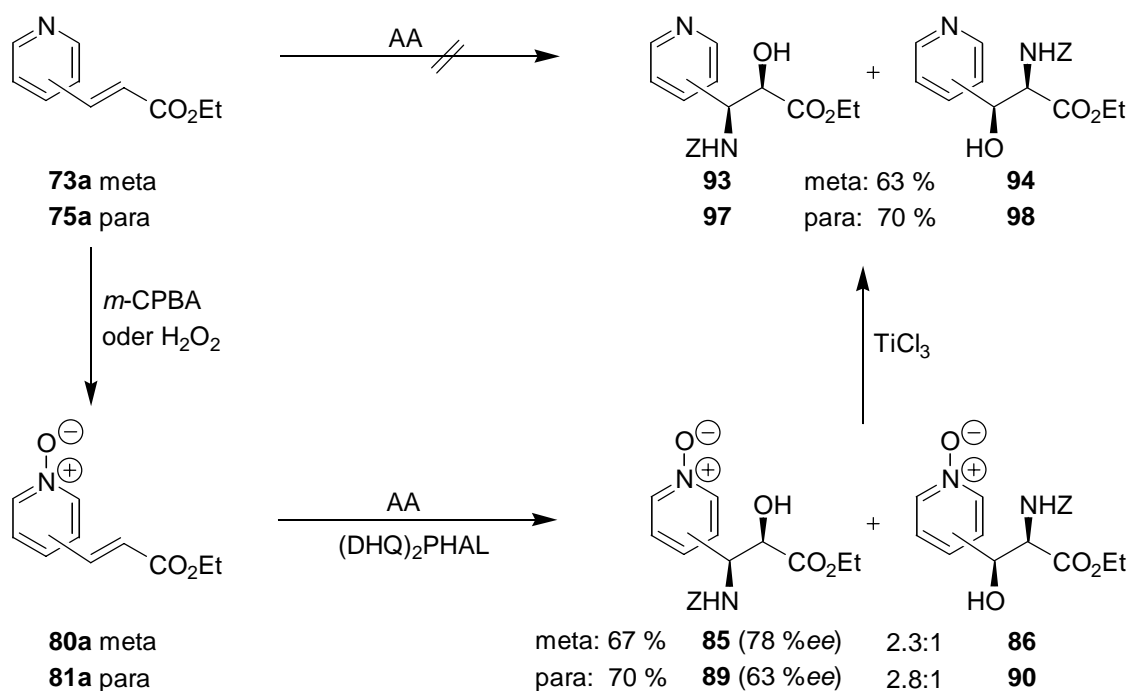
Es konnte gezeigt werden, dass ausgehend von der Allylverbindung **329** geschütztes *epi*-Negamycin **358** zugänglich ist. Der Schlüsselschritt der Synthese ist einerseits die *Asymmetrische Aminohydroxylierung*, durch die der Aminoalkohol **338** mit guter Regioselektivität - bei allerdings geringer Enantioselektivität - gewonnen werden kann und andererseits die Ozonolyse des Enamins **348**, durch die der β -Aminosäureester **351** generiert wird.

C. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung von Synthesestrategien, die den Zugang zu den biologisch wirksamen Strukturen der C-13 Seitenkette des Taxols, Lentiginosins, Negamycins und Sperabillins erleichtern.

1. *Asymmetrische Aminohydroxylierung* – Methode zur Darstellung von Taxol-Seitenkettenanaloga

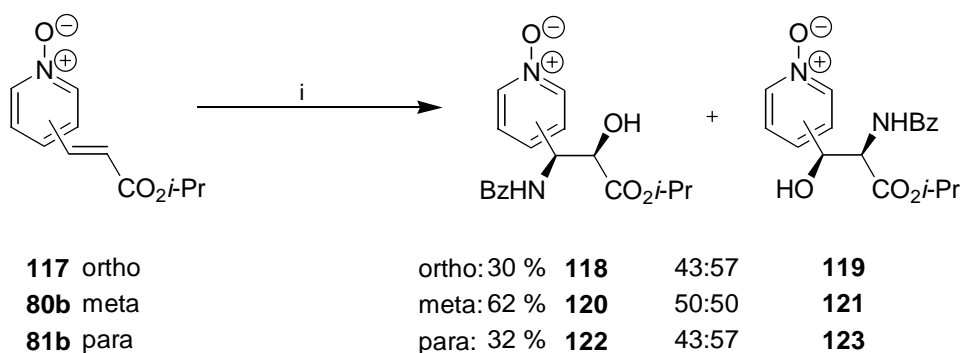
Im ersten Teil dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Aminoalkohole **93/94** und **97/98** durch *Asymmetrische Aminohydroxylierung* zugänglich sind (Schema 126). Zwar scheitert die direkte Umsetzung von **73a** bzw. **75a**, es konnte jedoch das daraus erhältliche, entsprechende *N*-Oxid **80a** bzw. **81a** zu den Aminoalkoholen **85/86** bzw. **89/90** umgesetzt werden. Die Reduktion der *N*-Oxid-Funktion zu **93/94** bzw. **97/98** gelang mit Hilfe von Titantrichlorid. Analog wurde die Darstellung der entsprechenden Enantiomere **95/96** und **99/100** unter Verwendung von (DHQD)₂PHAL als chiralem Liganden in der AA erfolgreich durchgeführt.



Schema 126: *Asymmetrische Aminohydroxylierung* über die *N*-Oxide **80a** und **81a**

Inwieweit der Einsatz der *N*-Oxid-Funktion als Schutzgruppe Auswirkungen für die Reaktionsgeschwindigkeit und die Selektivitäten der AA hat, wurde in Konkurrenzversuchen mit Zimtsäureestern **33** und **101** als Substrat unter Zusatz von Pyridin-*N*-Oxid untersucht. Dabei konnte keine wesentliche Beeinflussung des Ablaufes der *Asymmetrischen Aminohydroxylierung* durch diese Funktionalität beobachtet werden.

Weitere Untersuchungen der AA hatten zum Ziel, *N*-Brombenzoylamid als Stickstoffquelle für die AA zu erschließen, um somit direkt die für die Taxolseitenkette benötigte Schutzgruppe einführen zu können. An Zimtsäureisopropylester (**101**) wurde diese Stickstoffquelle erfolgreich getestet und anschließend auf die 1-Oxy-Pyridinylacrylate **117**, **80b** und **81b** angewandt (Schema 127). Es waren so die Aminoalkohole **118-123** in Ausbeuten zwischen 30 % und 62 % - nahezu ohne Regioselektivität - erhältlich.

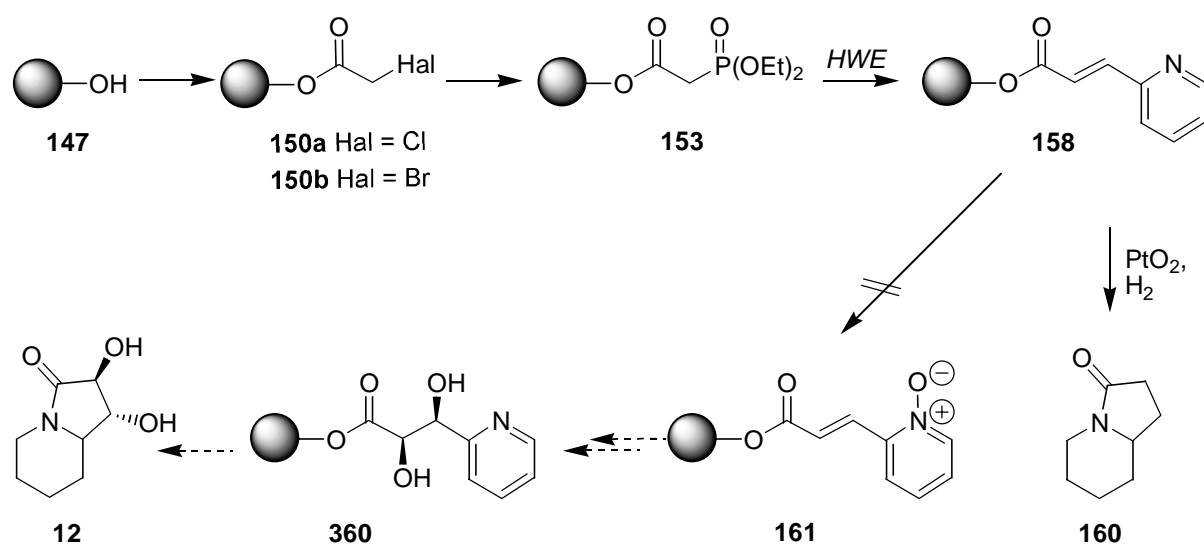


i: 1.3 eq LiOH, 4 mol% Kaliumosmat, 4 mol % (DHQ)₂PHAL, *t*-BuOH/H₂O,
1.4 eq *N*-Brombenzoylamid, 4 °C, über Nacht

Schema 127: *Asymmetrische Aminohydroxylierung* mit *N*-Brombenzoylamid als *N*-Quelle

2. Untersuchungen zur polymergebundenen Synthese von Lentiginosin-Derivaten

Ziel des zweiten Teiles dieser Arbeit war die Übertragung der an unserem Arbeitskreis entwickelten Lentiginosin-Synthese über Dihydroxylierung des Pyridinylacrylates **117** an polymeres Trägermaterial. Es wurden ohne Linker Halogenacetylhalogenide direkt an MeOPEG-5000 (**147**) angebunden, so dass die Halogenverbindungen **150a** und **150b** erhalten wurden (Schema 128). Eine anschließende *Arbuzow*-Reaktion lieferte **153**, das erfolgreich in einer polymergebundenen *HWE*-Reaktion zu dem Pyridinylacrylat **158** mit einem Belegungsgrad bis zu 95 % umgesetzt werden konnte.

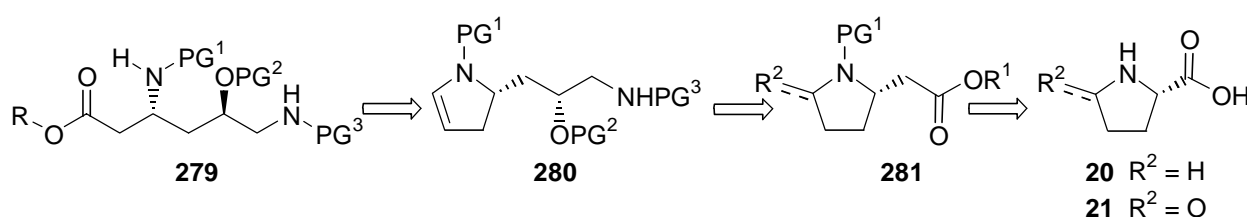


Schema 128: Untersuchungen zur MeOPEG-gebundenen Lentiginosin-Synthese

Die Abspaltung des Zielmoleküls Lentiginosin **12** vom Polymer sollte durch eine *cyclation/cleavage strategy* erfolgen. An der Pyridinverbindung **158** konnte gezeigt werden, dass prinzipiell die Hydrierung zu **160** unter gleichzeitiger Abspaltung vom Trägermaterial möglich ist. Es gelang allerdings nicht, das Pyridinylacrylat **158** zu der entsprechenden *N*-Oxidverbindung **161** zu oxidieren und somit die Syntheseroute weiter zu verfolgen. Die Esterbindung, über die die Anknüpfung an MeOPEG stattfindet, erwies sich für diese Umsetzung als zu labil. Ähnliche Probleme traten bei Untersuchungen zur Dihydroxylierungen am Modellsystem von MeOPEG-gebundener Zimtsäure **151** und bei Versuchen zur Durchführung einer polymergebundenen *Darzens*-Glycidestersynthese und *Reformatsky*-Reaktion auf.

3. Neue Synthesestrategien zur Darstellung von Negamycin und Sperabillin

Die Entwicklung eines neuen, effizienten Zugangs zu der zentralen Aminosäureeinheit **18** in Negamycin bzw. Sperabillin war Thema des dritten Teiles dieser Arbeit. Verschiedene Synthesestrategien wurden verfolgt. Die Versuche, ausgehend von Prolin **20** bzw. Oxoprolin **21** über die entsprechenden β -Aminosäuren **281** das Gerüst **279** aufzubauen, scheiterten (Schema 129).

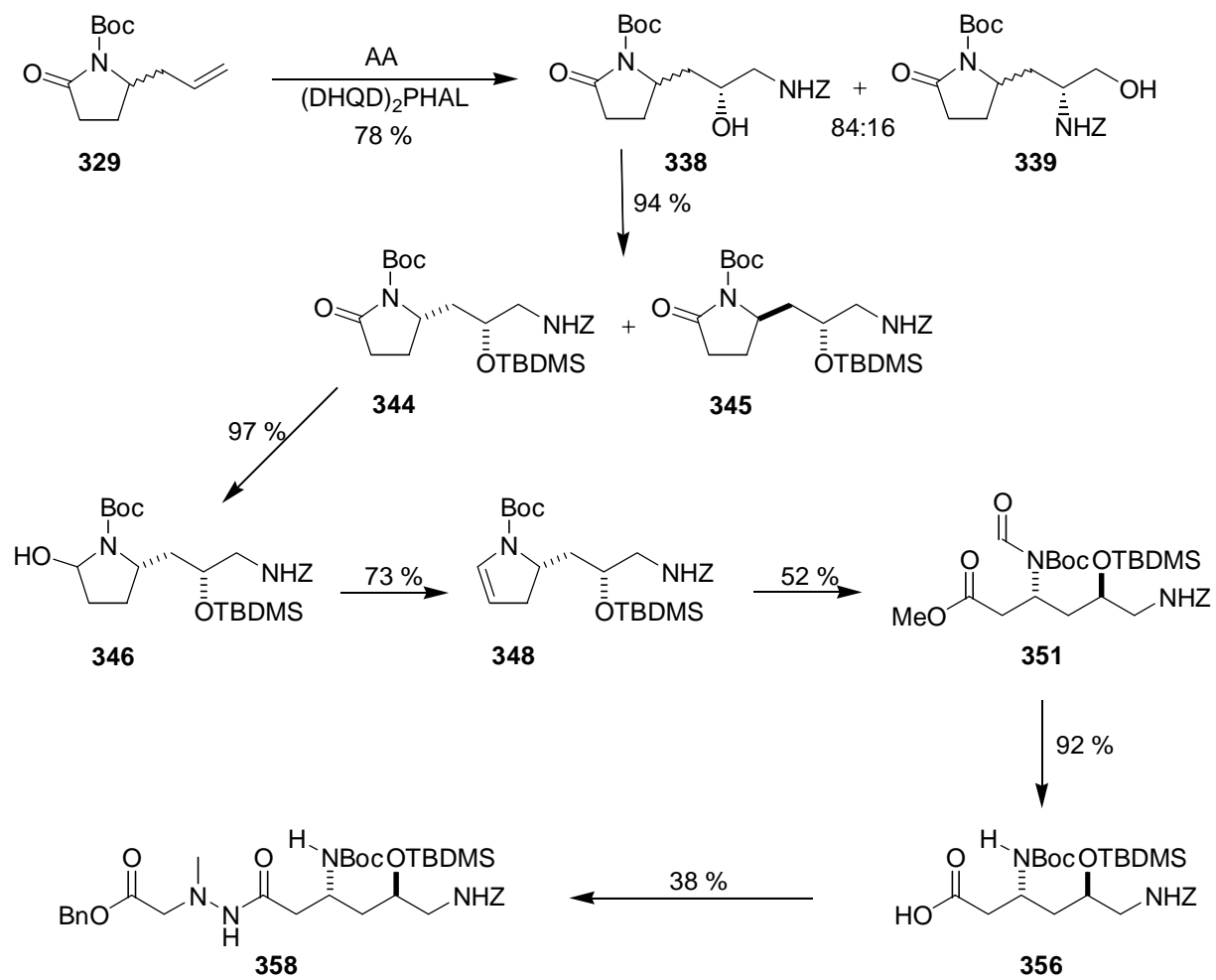


Schema 129: Retrosynthetische Überlegungen zum Versuch der Synthese von **279** ausgehend von Prolin bzw. Oxyprolin

Erfolgreich konnte jedoch die geschützte zentrale Aminosäureeinheit **351** ausgehend von der Allylverbindung **329** synthetisiert werden (Schema 130).

Durch *Asymmetrische Aminohydroxylierung* ließ sich aus **329** der Aminoalkohol **338** aufbauen. Nach Schützung erhielt man die beiden trennbaren Diastereomere **344** und **345**. Durch Reduktion zu **346** und anschließende Eliminierung erhielt man das cyclische Enamin **348**. Dieses wurde durch Ozonolyse zu **351** umgesetzt. Analog gelang die Durchführung dieser Sequenz auch ausgehend von dem Diastereomer **345**.

Die Ozonolyseprodukte **351** bzw. dessen Diastereomer **352** stellen das zentrale Strukturelement sowohl von Negamycin, als auch von Sperabillin bzw. deren Diastereomeren dar. Exemplarisch wurde die Umsetzung zu geschütztem Negamycin **358**, ausgehend von Methylester **351** durch Verseifung zu **356** und anschließender Peptidkupplung, erfolgreich durchgeführt.

**Schema 130:** Darstellung von geschütztem Negamycin **358**

D. Experimenteller Teil

1. Allgemeine experimentelle Bedingungen

1.1 Analytik zur Strukturbestimmung

^1H - und ^{13}C -NMR:

Die NMR-Spektren wurden an FT-NMR-Spektrometern des Typs AC 250, AVANCE 300 und AVANCE 400 der Firma Bruker aufgenommen. Die Angabe der chemischen Verschiebungen erfolgt in ppm gegen TMS oder das Lösungsmittel als internen Standard. Die für die Messung verwendeten deuterierten Lösungsmittel werden jeweils angegeben.

^1H -NMR: Die Auswertung erfolgte nach 1. Ordnung. Als Abkürzung für die Feinstruktur der Signale wurden verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, dd = Dublett vom Dublett, quin = Quintett, hept = Heptett, b = verbreitertes Signal; die Integrale werden als relative Anzahl von Wasserstoffatomen angegeben. Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgt in Hz.

^{13}C -NMR: Die Multiplizität der Signale wurde durch die DEPT-135-Aufnahmetechnik bestimmt und wie folgt angegeben: + = primäre oder tertiäre C (positives DEPT-Signal), - = sekundäre C (negatives DEPT-Signal), C_{quart} = quartäre C (kein DEPT-Signal).

Schmelzpunkte:

Die Messung der Schmelzpunkte erfolgte mit einem Messgerät Büchi SMP 20 mit Silikonölbad. Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Massenspektrometrie:

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte durch die Betriebseinheit "Zentrale Analytik" der Universität Regensburg an den Geräten Varian MAT 311A und Varian MAT 95.

Elementaranalysen:

Die Verbrennungsanalysen wurden - in der Regel als Doppelbestimmung - durch die Betriebseinheit "Zentrale Analytik" der Universität Regensburg durchgeführt.

Einkristall-Röntgen-Strukturanalyse:

Der Betriebseinheit "Zentrale Analytik" der Universität Regensburg stand für ihre Messungen ein STOE-IPDS Diffractometer (Stoe & Cie GmbH, Darmstadt) zur Verfügung.

Infrarot-Spektren:

Die Spektren wurden an einem Gerät des Typs Mattson Genesis Series bzw. einem FTS 3000 MX von BioRad FT-IR aufgenommen. Die Angabe der Wellenzahlen erfolgt in cm^{-1} . Die Art der Probenaufbereitung wird jeweils angegeben.

Optischer Drehwert:

Die Drehwerte wurden an einem Perkin-Elmer 241 Polarimeter unter Verwendung einer Na-Lampe (589 nm) als Lichtquelle bestimmt. Die Konzentration wird in g/100 ml angegeben.

CE-Messungen:

Die Untersuchungen mit kapillarer Elektrophorese wurden am Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie II der Universität Regensburg an einem Gerät BioFocus 3000 der Firma BioRad durchgeführt.

1.2 Verwendete Chemikalien**Dünnschichtchromatogramme (DC):**

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Alufolien mit Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck verwendet. Zur Sichtbarmachung diente in der Regel die Fluoreszenzlöschung unter UV-Licht (254 nm). Vanillin-Schwefelsäure-, Mostain-, Kaliumpermanganat und Ninhydrin-Lösungen wurden als Färbereagenzien eingesetzt.

Chromatographische Trennung:

Für die Säulenchromatographie wurde entweder Kieselgel (Korngröße 0.063-0.200 mm, 70-230 mesh ASTM) oder, wenn speziell angegeben, auch Flash-Kieselgel (Korngröße 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM) der Firma Merck verwendet.

Reagenzien zur Synthese:

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Aldrich, Degussa, Fluka, Lancaster und Merck in der Qualität p.a. oder höherer Reinheit bezogen. *m*-CPBA techn., von der Firma Acros, wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

(DHQ)₂PHAL und (DHQD)₂PHAL wurden nach Literatur bekannten Vorschriften hergestellt.¹²³

Es wurde Polyethylenglykolmonomethylether (MeOPEG) mit der Molmasse 5000 von Fluka verwendet, das über Phosphorpentoxid im Exsikkator gelagert wurde. Der in Referenz-Experimenten eingesetzte Polyethylenglykoldimethylether mit einer Molmasse von 4000 wurde von der Firma Clariant aus Laborversuchen zur Verfügung gestellt.

Der eingesetzte Zinkstaub wurde nacheinander mit Wasser, verdünnter Natronlauge, Wasser, verdünnter Salzsäure, Wasser, Ethanol, Aceton und Ether gewaschen und getrocknet.

Lösungsmittel:

Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Absolutierte Lösungsmittel¹²⁴ wurden für Versuche mit hydrolyseempfindlichen Substanzen verwendet. Die entgasten Lösungsmittel wurden durch viermaliges Einfrieren und Evakuieren hergestellt.

2. Asymmetrische Aminohydroxlierung – Experimenteller Teil

2.1 Darstellung der Edukte

2.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1

Nach Auflösen von 1.2 eq Lithiumbromid in abs. Acetonitril (ca. 1-2 ml/mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.0 eq Triethylphosphonoacetat (**77a**) bzw. Triisopropylphosphonoacetat (**77b**), gelöst in absolutem Acetonitril (ca. 0.5 ml/mmol), zugesetzt. 1.1 eq abs. Triethylamin wurden eingerührt. Nach 1 h tropfte man 1.0 eq Pyridincarbaldehyd, gelöst in abs. Acetonitril (ca. 0.5 ml/mmol), zu.

Man ließ 18 h bei Raumtemperatur rühren und brach dann die Reaktion durch Zugabe von Wasser ab. Die Reaktionsmischung wurde fünfmal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und einrotiert. Der nach erneutem Aufnehmen in Essigsäureethylester ausfallende Niederschlag wurde abfiltriert, das Lösungsmittel nochmals abgezogen.

AAV 2

Methode A:

m-Chlorperbenzoesäure wurde in Methylenchlorid gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend ließ man (*E*)-Pyridinylacrylsäureethylester (**75a**, bzw. **73a**), gelöst in Methylenchlorid zutropfen. Nach einer halben Stunde wurde das Kältebad entfernt und über Nacht die Reaktionsmischung refluxiert. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel abgezogen und der farblose Rückstand über neutrales Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe I) chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Methanol 4:1).

Methode B:

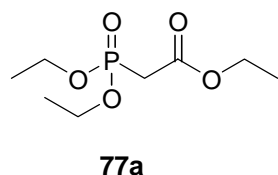
1.0 eq Pyridinylacrylsäureester (**75a** bzw. **73a**) wurde mit 6.0 eq konz. Essigsäure und 12.0 eq 30%iger Wasserstoffperoxidlösung auf 60 °C über Nacht erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz mit Wasser 1:1 verdünnt, anschließend mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung bis pH = 8 versetzt. Durch fünfmaliges Extrahieren mit

Essigsäureethylester, anschließendem Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Einengen wurde das Rohprodukt isoliert.

Methode C:

1.0 eq (*E*)-Pyridinylacrylsäureisopropylester (**75b** bzw. **73b**) wurde in Methylenchlorid gelöst; anschließend wurden 1.2 eq *m*-Chlorperbenzoesäure zugesetzt und 23 h refluxiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde die entstandene *m*-Chlorbenzoesäure durch Chromatographie über neutrales Aluminiumoxid (Laufmittel EE/MeOH 4:1) abgetrennt.

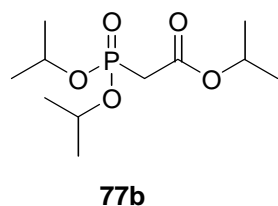
2.1.2 Darstellung der Pyridinylacrylat-Derivate



Darstellung von Triethylphosphonoacetat (**77a**)

24.06 g (1.0 eq, 144 mmol) Bromessigsäureethylester wurden zusammen mit 32.03 g (1.3 eq, 193 mmol) Triethylphosphin zum Sieden gebracht und 2 h unter Rückfluss gehalten. Durch fraktionierte Destillation im Wasserstrahlvakuum (Siedepunkt 145 °C) erhielt man das Produkt **77a** in einer Gesamtausbeute von 30.26 g (135 mmol, 94 %).

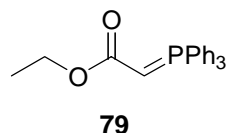
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.2-1.31 (m, 9 H, CH₃), 2.92 (d, *J* = 21.7 Hz, 2 H, CH₂), 4.02-4.20 (m, 6 H, OCH₂).



Darstellung von Triisopropylphosphonoacetat (**77b**)

Zu 17 ml (1.3 eq, 23.78 g, 0.13 mol) *i*-Propylbromoacetat wurden bei RT langsam 19.35 ml (1.00 eq, 23.11 g, 0.1 mol) Triisopropylphosphin getropft. Anschließend wurde 3 h refluxiert. Durch fraktionierte Destillation des Reaktionsgemisches im Wasserstrahlvakuum wurden 16.61 g (0.062 mol, 62 %) Produkt **77b** gewonnen.

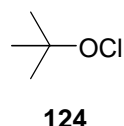
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 6 H, CH_3), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 6 H, CH_3), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 6 H, CH_3), 2.88 (d, J = 21.8 Hz, 2 H, PCH_2), 4.72 (hept, J = 6.3 Hz, 1 H, CH-CH_3), 4.75 (hept, J = 6.3 Hz, 1 H, CHCH_3), 5.03 (hept, J = 6.3 Hz, 1 H, CHCH_3).



Darstellung von (Triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)essigsäureethylester (**79**)

13.1 g (1 eq, 49.9 mmol) Triphenylphosphin wurden in 50 ml abs. Toluol unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Nach Zugabe von 8.33 g (1 eq, 5.55 ml, 49.9 mmol,) Bromethylessigester ließ man 10 h bei Raumtemperatur rühren. Den durch Filtrieren gewonnenen weißen Feststoff löste man in 250 ml Wasser. Durch Zutropfen von 2 N Natronlauge fiel das Ylid aus. Die wässrige Phase wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Man erhielt als Produkt 14.86 g (43.0 mmol, 86 %) hellbeigen Feststoff **79**, dessen $^1\text{H-NMR}$ Daten mit denen der Literatur¹²⁵ übereinstimmen.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (br, 3 H, CH_3), 2.87 (s, 1 H, $=\text{CH}$), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, CH_2), 7.41-7.69 (m, 15 H, H_{arom}).

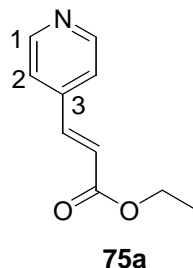


Darstellung von *t*-Butylhypochlorit¹²⁶ (**124**)

137 ml (1.02 eq, 200 mmol) einer iodometrisch als 1.45 m bestimmten Natriumhypochloritlösung wurden mit 160 ml Wasser verdünnt und auf 5 °C gekühlt. Vor Zugabe einer Mischung aus 12.25 ml (1.1 eq, 215 mmol) Eisessig und 18.5 ml (1.0 eq, 195 mmol,) *t*-Butylalkohol wurde der Kolben vor Lichteinfall geschützt. Nach Hinzufügen der Essig/Alkohol-Mischung ließ man 3 min kräftig rühren, überführte dann rasch in einen ebenfalls vor Lichteinfall geschützten Scheidetrichter und trennte die wässrige Phase ab. Die gelbe organische Phase wurde mit 30 ml 10 %iger Natriumcarbonatlösung und 25 ml Wasser gewaschen und anschließend über Calciumchlorid getrocknet. Ausbeute: 9.52 g (87 mmol,

45 %). Aufbewahrt wurde *t*-Butylhypochlorit (**124**) in einem lichtundurchlässigen Gefäß über Calciumchlorid bei - 20°C.

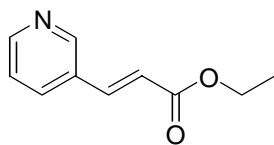
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 9 H, CH₃).



Darstellung von (*E*)-3-(Pyridin-4-yl)acrylsäureethylester (**75a**)

Nach AAV 1 wurden 9.21 g (1.2 eq, 106 mmol) Lithiumbromid mit (1.0 eq, 88.6 mmol) Triethylphosphonoacetat (**77a**), 14.0 ml (1.1 eq, 10.1 g) abs. Triethylamin und 8.5 ml (1.0 eq, 9.50 g, 88.6 mmol) Pyridin-4-carbaldehyd (**76**) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie über Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester) erhielt man gelbe Kristalle. Nach Umkristallisation aus 9 ml *n*-Hexan/Diethylether 8:1 konnten 8.2 g (46.3 mmol, 53 %) farblose Kristalle isoliert werden.

Schmp. 62 °C - R_f = 0.56 (Essigsäureethylester) - ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH₂), 6.63 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, CH=), 7.36-7.38 (m, AA'BB'-Syst., 2 H, H_{arom}), 7.63 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, CH=), 8.65-8.67 (m, AA'BB'-Syst., 2 H, H_{arom}). - ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (+, CH₃), 60.9 (-, CH₂), 121.7 (+, - CH=), 122.9 (+, CH=), 141.60 (+, CH_{arom}), 141.67 (C_{quart}, C_{arom}), 150.6 (+, CH¹_{arom}), 165.9 (-, C=O). - IR (KBr): ν = 3400 (w), 3050 (m), 2975 (m), 2900 (m), 1710 (s), 1640 (m), 1600 (m), 1550 (m), 1325 (m), 1190 (s), 1030 (m), 825 (m). - MS (PI-EIMS): *m/z* = 177.2 (26.2 %, M⁺), 149.1 (21.8 %, M-C₂H₄), 132.1 (100.0 %, M-[•]OEt), 104.1 (26.3 %, M-[•]OEt-CO). C₁₀H₁₁NO₂ (177.20): berechnet C 67.78, H 6.26, N 7.90; gefunden C 67.76, H 6.29, N 7.91.

**73a**Darstellung von (*E*)-3-(Pyridin-3-yl)acrylsäureethylester (**73a**)

Methode A:

Nach AAV 1 wurden 8.35 g (1.2 eq, 96 mmol) Lithiumbromid, 17.97 g (1 eq, 80.3 mmol) Diethoxyphosphorylessigsäureethylester (**77a**), 11.3 ml (1 eq, 8.13 g, 80.3 mmol) abs. Triethylamin und 7.7 ml (1 eq, 8.60 g, 80.3 mmol) Pyridin-3-carbaldehyd (**78**) umgesetzt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde bei 0.05 bar destilliert.

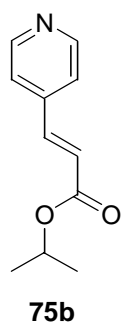
Man erhielt 8.62 g (48.6 mmol, 60 %) einer klaren Flüssigkeit (Sdp. 96-97 °C bei 0.05 bar), die 16 % Diethoxyphosphorylessigsäureethylester (**73a**) enthält.

$R_f = 0.46$ (Essigsäureethylester) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24\text{--}1.27$ (m, **73a**-Reste), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.89 (d, $J = 21.0$ Hz, **73a** -Reste), 4.12-4.22 (m, **73a** -Reste), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 6.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, (*E*) CH=), 7.3 (m, 1 H, H_{arom}), 7.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, (*E*) CH=), 7.8 (m, 1 H, H_{arom}), 8.5 (m, 1 H, H_{arom}), 8.7 (m, 1 H, H_{arom}).

Methode B:

1.79 ml (1.00 eq, 2.04 g, 19 mmol) Pyridin-3-carbaldehyd wurden unter Stickstoffatmosphäre in 60 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C gekühlt. 6.59 g (1.00 eq, 19 mmol) von (Triphenyl- λ^5 -phosphanyliden)essigsäureethylester (**79**) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung ließ man über Nacht auftauen und rührte weitere 7 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde abgezogen, der entstehende Niederschlag abfiltriert. Das als oranges Öl erhaltene Rohprodukt wurde im Ölpumpenvakuum (Siedepunkt 105-107 °C) destilliert. Man erhielt 1.39 g (7.8 mmol, 41 %) einer farblosen Flüssigkeit.

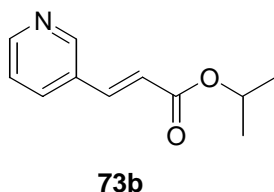
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.34$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 6.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, (*E*) CH=), 7.3 (m, 1 H, H_{arom}), 7.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, (*E*) CH=), 7.8 (m, 1 H, H_{arom}), 8.5 (m, 1 H, H_{arom}), 8.7 (m, 1 H, H_{arom}). - IR (Film): $\nu = 3400$ (bw), 2980 (s), 2600 (w), 1700 (s), 1630 (s), 1575 (m), 1510 (m), 1470 (m), 1430 (s), 1400 (s), 1380(s), 1355 (m), 1300 (s), 1250 (m), 1205 (m), 1175 (m), 1100 (s), 1030 (m), 965 (m), 860 (m), 830 (w), 800 (s).



Darstellung von (*E*)-3-(Pyridin-4-yl)-acrylsäure-isopropylester (**75b**)

Nach AAV 1 wurden 1.946 g (1.2 eq, 22.4 mmol) Lithiumbromid, 4.23 g (1.0 eq, 18.7 mmol) Triisopropylphosphonoacetat (**77b**), 2.84 ml (1.1 eq, 2.06 g, 20.57 mmol) abs. Triethylamin und 1.76 ml (1.00 eq, 1.99 g, 18.7 mmol) Pyridin-4-carbaldehyd (**76**) umgesetzt. Nach Einengen des Filtrates erhielt man 3.78 g Rohprodukt, das durch Chromatographie über Kieselgel mit Essigester/Petrolether 1:2 weiter aufgereinigt wurde. Das so erhaltene Produkt wurde aus Essigsäureethylester/Pentan umkristallisiert. Es konnten 2.60 g (13.6 mmol, 72 %) farblose Kristalle gewonnen werden.

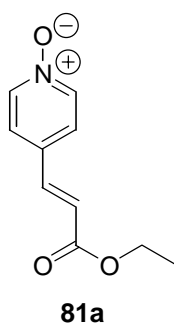
Schmp. 62 °C - R_f = 0.3 (Essigsäureethylester/Petrolether 47:53) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 6 H, CH_3), 5.15 (hept, J = 6.3 Hz, 1 H, CHMe_2), 6.57 (d, J = 16.1 Hz, 1 H, =CH), 7.35-7.37 (m, 2 H, H_{Pyr}), 7.58 (d, J = 16.1 Hz, 1 H, =CH), 8.64-8.66 (m, 2 H, H_{Pyr}). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 21.87 (+, CH_3), 68.45 (+, CHMe_2), 121.78 (+, CH-Pyr), 123.49 (+, =CHCOO), 141.35 (+, =CH $_{\text{Pyr}}$), 141.77 (C_{quart} , C_{Pyr}), 150.55 (+, $\text{C}_{\text{Pyr-N}}$), 165.53 (C_{quar} , COO). - IR (KBr): ν = 3055 (m), 3025 (w), 2981 (m), 1705 (s), 1644 (s), 1599 (s), 1552 (m), 1419 (s), 1319 (s), 1203 (m), 1115 (s), 990 (s), 917 (m), 816 (m). - MS (PI-EI MS 70 eV): m/z = 191.0 (29.12 %, M^+), 150.0 (23.26 %, $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6$), 131.9 (100%, $\text{PyrCH}=\text{CHCO}^+$). - $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (191.23): berechnet C 69.09, H 6.85, N 7.32; gefunden C 69.09, H 6.82, N 7.19.



Darstellung von (*E*)-3-(Pyridin-3-yl)-acrylsäureisopropylester (**73b**)

Nach AAV 1 wurden 1.51 g (1.2 eq, 17.38 mmol) Lithiumbromid, 3.86 g (1.00 eq, 14.49 mmol) Triisopropylphosphonoacetat (**77b**), 2.21 ml (1.1 eq, 1.613 g, 15.94 mmol) Triethylamin und 1.36 ml (1.00 eq, 1.55 g, 14.49 mmol) Pyridin-3-carbaldehyd (**78**) umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch fraktionierte Destillation bei 140 °C und 0.05 Torr. Es konnten 2.45 g (12.81 mmol, 88 %) schwach gelbes Öl isoliert werden, das leichte Verunreinigung durch Reste an **77b** aufwies.

$n_D^{25} = 1.5187$ - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.32$ (d, $J = 6.2$ Hz, 6 H, CH_3), 5.15 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1 H, CHMe_2), 6.49 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, $=\text{CH}$), 7.30-7.35 (m, 1 H, H_{Pyr}), 7.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, $=\text{CH}$), 7.8-7.86 (m, 1 H, H_{Pyr}), 8.58-8.61 (m, 1 H, H_{Pyr}), 8.74-8.75 (m, 1 H, H_{Pyr}). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.14$ (+, CH_3), 68.20 (+, CHMe_2), 121.08 (+, $=\text{CHCOO}$), 123.71 (+, C^4_{Pyr}), 130.33 (C_{quart} , C^2_{Pyr}), 134.17 (+, C^3_{Pyr}), 140.53 (+, $=\text{CH}_{\text{Pyr}}$), 149.64 (+, CN_{Pyr}), 165.79 (C_{quart} , COO). - IR (Film): $\nu = 3032$ (w), 2981 (s), 2937 (m), 2897 (w), 1711 (s), 1642 (s), 2574 (s), 1108 (s), 914 (m), 807 (m), 700 (m).



Darstellung von (*E*)-3-(*N*-Oxy-pyridin-4-yl)-acryl-säureethylester (**81a**)

Methode A:

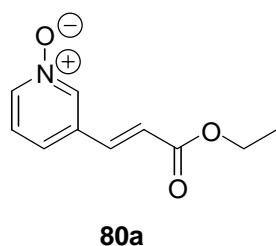
9.29 g (1.9 eq, 53.8 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure in 200 ml Methylenchlorid wurden nach AAV 2 Methode A mit 5.00 g (1.0 eq, 28.2 mmol) (*E*)-3-Pyridinacrylsäureethylester (**75a**)

gelöst in 34 ml Methylenchlorid umgesetzt. Man erhielt 4.67 g cremefarbener Kristalle. Die Umkristallisation aus Petrolether/Toluol 4:1 ergab 4.36 g (22.6 mmol, 80 %) Produkt **81a**. Schmp. 142 °C - $R_f = 0.65$ (Essigsäureethylester/Methanol 4:1) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, CH_3), 4.28 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H, CH_2), 6.46 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H, CH=), 7.38 (AA'BB', 2 H, H_{arom}), 7.54 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, CH=), 8.19 (AA'BB', 2 H, H_{arom}). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.21$ (+, CH_3), 60.95 (-, CH_2), 121.70 (+, CH=), 124.50 (+, CH=), 131.66 (C_{quart} , CH_{arom}), 139.14 (+, CH_{arom}), 139.51 (+, CH_{arom}), 165.84 (C_{quart} , CH_{arom}). - IR(KBr): $\nu = 3100$ (w), 3020 (m), 2970 (m), 2895 (w), 1683 (s), 1630 (m), 1600 (m), 1472 (s), 1433 (m), 1355 (m), 1310 (m), 1290 (m), 1242 (s), 1213 (m), 1170 (w), 1157 (m), 1030 (m), 970 (w), 830 (m), 800 (m).- MS (PI-EI MS 70 eV) $m/z = 193.0$ (97.35 %, M), 165.0 (18.86 %), 148.9 (12.36 %), 147.9 (100.00 %), 131.9 (20.98 %), 120.9 (33.79 %), 119.9 (35.56 %), 118.9 (26.79 %), 65.0 (21.41 %). - $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (193.20): berechnet C 62.17, H 5.74, N 7.25; gefunden C 61.80, H 5.91 N 7.03.

Methode B:

Nach AAV 2 Methode B wurden 3 g (1.0 eq, 16.9 mmol) (*E*)-3-Pyridin-4yl-acrylsäureester (**75a**) mit 5.8 ml (6.0 eq, 6.09 g, 101.5 mmol) Eisessig und 20.7 ml (12 eq, 203.1 mmol) 30%iger Wasserstoffperoxidlösung umgesetzt.

Es konnten 1.6 g schwach gelbes Rohprodukt isoliert werden. Durch Umkristallisation aus Essigsäureethylester erhielt man 0.83 g (4.3 mmol, 25 %) kristallines Produkt, das in seinen Eigenschaften dem oben beschriebenen entspricht.



Darstellung von (*E*)-3-(*N*-Oxy-pyridin-3-yl)-acryl-säureethylester (**80a**)

Methode A:

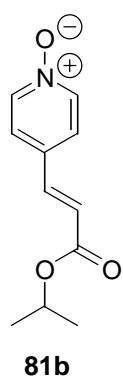
9.26 g (1.8 eq, 53.6 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure, gelöst in 200 ml Methylenchlorid, wurden nach AAV 2 Methode A mit 5.06 g (1.0 eq, 28.5 mmol) (*E*)-3-(Pyridin-4-yl)-acrylsäureethylester (**73a**) - gelöst in 34 ml Methylenchlorid - umgesetzt. Das Rohprodukt

wurde aus Petrolether/Toluol 5:3 umkristallisiert. Man erhielt 3.37 g (17.4 mmol, 61 %) farblose Kristalle.

Schmp. 99 °C - $R_f = 0.67$ (Essigsäureethylester/Methanol 4:1) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_3$), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, CH_2), 6.50 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, CH=), 7.27-7.45 (m, 2 H, H_{arom}), 7.51 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, CH=), 8.23 (m, 2 H, H_{arom}), 8.33 (s, 1 H, H_{arom}). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.22$ (+, CH_3), 61.13 (-, CH_2 -), 123.26 (+, CH=), 124.00 (+, CH=), 134.11 (C_{quart} , Aryl-C), 138.00 (+, CH_{arom}), 138.26 (+, CH_{arom}), 139.67 (+, CH_{arom}), 165.45 (C_{quart} , $-\text{C=O}$). - IR (KBr): $\nu = 3380$ (bs), 3095 (m), 3045 (m), 2980 (m), 1700 (s), 1660 (s), 1585 (s), 1475 (s), 1430 (m), 1350 (m), 1310 (s), 1255 (s), 1220 (s), 1190 (s), 1155 (w), 1020 (s), 1000 (s), 980 (m), 950 (w), 860 (w), 800 (s), 720 (w), 655 (m). - MS (PI-EI MS 70 eV): $m/z = 193.00$ (100.00 %, M), 147.9 (51.85 %), 131.9 (23.90 %), 120.9 (24.02 %), 102.9 (11.74 %), 65.0 (34.48 %). - $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (193.20): berechnet C 62.17, H 5.74, N 7.25; gefunden C 61.94, H 5.86, N 7.13.

Methode B:

Nach AAV 2 Methode B wurden 3.08 g (1.0 eq, 17.4 mmol) *N*-Pyridin-3-yl-acrylsäureester (**73a**) mit 5.9 ml (6.0 eq, 107.4 mmol) Eisessig und 21.2 ml (12 eq, 214.8 mmol) 30%iger Wasserstoffperoxidlösung umgesetzt. Nach Kristallisation aus mit Pentan überschichteter Essigsäureethylesterlösung erhielt man 1.8 g (9.22 mmol, 53 %) gewünschtes Oxidationsprodukt.

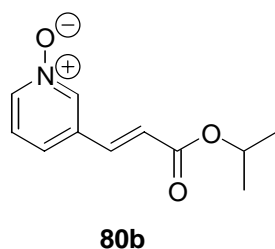


Darstellung von (*E*)-3-(*N*-Oxy-pyridin-4-yl)-acryl-säure-*i*-propylester (**81b**)

Nach AAV 2 Methode C wurden 2.51 g (1.00 eq, 13.1 mmol) (*E*)-3-(Pyridin-4-yl)-acrylsäure-isopropylester (**75b**) in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 4.94 g (1.2 eq, 15.75 mmol) 55%iger *m*-CPBA oxidiert. Man erhielt 2.68 g eines schwach gelben Feststoffes, der durch

Umkristallisation aus Essigsäureethylester weiter aufgereinigt wurde. Man erhielt 1.864 g (8.99 mmol, 69 %) farblose Kristalle.

Schmp. 116-117 °C - R_f = 0.4 (Essigsäureethylester/Petrolether 1:1) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 6 H, CH_3), 5.14 (hept, J = 6.3 Hz, 1 H, CHMe_2), 6.45 (d, J = 15.9 Hz, 1 H, $=\text{CH-COOH}$), 7.37-7.41 (m, 2 H, H_{Pyr}), 7.52 (d, J = 15.9 Hz, 1 H, $=\text{CH-Pyr}$), 8.16-8.19 (m, 2 H, H_{Pyr}). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 21.86 (+, CH_3), 68.51 (+, CHMe_2), 122.24 (+, CH-Pyr), 124.53 (+, $=\text{CHCOO}$), 131.85 (C_{quart} , C_{Pyr}), 138.91 (+, $=\text{CH-Pyr}$), 139.51 (+, CN_{Pyr}), 165.42 (C_{quart} , COO). - IR (KBr): ν = 3108 (w), 3037 (w), 2975 (m), 2932 (m), 2509 (w), 1902 (w), 1704 (s), 1635 (m), 1614 (s), 1490 (s), 1453 (m), 1354 (s), 1309 (s), 1259 (s), 1229 (m), 1172 (s), 1106 (s), 990 (w), 892 (m), 841 (s), 742 (w). - MS (EI-MS): m/z = 207.3 (36.4 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 165.2 (100.0 %, $\text{M-C}_3\text{H}_6$), 148.2 (51.2 %, $\text{M}^{\bullet}\text{-OC}_3\text{H}_7$), 119.2 (40.7 %). - $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (207.23): berechnet C 63.47, H 6.32, N 6.76; gefunden C 63.47, H 6.30, N 6.72.

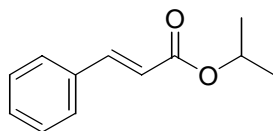


Darstellung von (*E*)-3-(*N*-Oxy-pyridin-3-yl)-acryl-säure-*i*-propylester (**80b**)

Nach AAV 2 Methode C wurden 14.6 g (1.00 eq, 76 mmol) (*E*)-3-(Pyridin-3-yl)-acrylsäure-isopropylester (**73b**), gelöst in 200 ml Methylenchlorid, mit 23.9 g (1.2 eq, 91 mmol) 55%iger *m*-CPBA umgesetzt. Anschließend wurde zur weiteren Reinigung über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Essigester → Essigester/Methanol 5:1). Nach Umkristallisation erhielt man 9.37 g (45 mmol, 59 %) farblosen Feststoff.

Schmp. 95-96 °C - R_f = 0.3 (Essigsäureethylester/Methanol 5:1) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 6 H, CH_3), 5.14 (hept, J = 6.2 Hz, 1 H, CHMe_2), 6.46 (d, J = 16.1 Hz, 1 H, $=\text{CH}$), 7.27-7.40 (m, 2 H, H_{Pyr}), 7.47 (d, J = 16.1 Hz, 1 H, $=\text{CH}$), 8.01-8.20 (m, 1 H, H_{Pyr}), 8.34-8.35 (m, 1 H, H_{Pyr}). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 21.85 (+, CH_3), 68.73 (+, CHMe_2), 123.75 (+, $=\text{CHCOO}$), 124.11 (+, C^4_{Pyr}), 126.05 (+, C^5_{Pyr}), 134.13 (C_{quart} , C^2_{Pyr}), 137.76 (+, $=\text{CH-Pyr}$), 138.27 (+, C^3_{Pyr}), 139.66 (+, $\text{C}^1_{\text{Pyr-N}}$), 165.06 (C_{quart} , COO). IR (KBr): ν = 3055 (w), 2981 (m), 2932 (m), 1706 (s), 1650 (s), 1598 (s), 1557 (m), 1484 (s), 1327 (s),

1353 (s), 1107 (s), 1013 (m), 995 (m), 912 (s), 864 (s), 832 (m), 787 (s), 731 (m). - MS (EI-MS): m/z = 207.3 (100.0 %, $M^{+\bullet}$), 165.2 (46.0 %, $M-C_3H_6$), 148.2 (76.9 %, $M-\bullet OC_3H_7$), 121.2 (41.3 %). - $C_{11}H_{13}NO_3$ (207.23): berechnet C 63.47, H 6.32, N 6.76; gefunden C 63.69, H 6.28, N 6.68.

**101**

Darstellung von Zimtsäureisopropylester (**101**)

9.77 g (1 eq, 66 mmol) Zimtsäure wurden unter Stickstoffatmosphäre in 50 ml (10 eq, 39.2 g, 666 mmol) abs. *i*-Propanol vorgelegt. 1.3 ml (0.06 eq, 1.00 g, 4 mmol) konz. Schwefelsäure wurden zugegeben und die inhomogene Mischung zum Sieden gebracht. Nach Refluxieren über Nacht wurde die Hälfte des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt, dann die Reaktionsmischung auf 100 ml Eiswasser gegossen und anschließend mit Ether fünfmal extrahiert. Die gesammelten Etherphasen wurden mit 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Durch fraktionierte Destillation im Vakuum (0.8 Torr) konnten 9.23 g (48.5 mmol, 73 %) aufgereinigtes Produkt erhalten werden, dessen spektroskopische Daten mit denen in der Literatur¹²⁷ übereinstimmten.

Sdp. 95-96 °C (0.8 Torr). - 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 6 H, CH_3), 5.13 (hept, J = 6.3 Hz, 1 H, $CHCH_3$), 6.42 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, $CH=$), 7.37 (m, 3 H, CH_{arom}), 7.67 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, $CH=$). - IR (Film): ν = 3400 (w), 3040 (m), 3020 (m), 2970 (s), 2930 (m), 2870 (w), 1700 (s), 1630 (s), 1570 (m), 1485 (m), 1460 (m), 1440 (s), 1300 (s), 1270 (s), 1195 (s), 1160 (s), 1100 (s), 980 (s), 910 (m), 860 (m), 760 (s), 700 (m), 675 (m).

2.2 Durchführung der Aminohydroxylierungen

2.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 3

469 mg (3.1 eq, 3.1 mmol) Benzylcarbamat wurden in 4 ml *n*-Propanol gelöst. 122 mg (3.05 eq, 3.05 mmol) Natriumhydroxid, gelöst in 7.5 ml Wasser wurden zugesetzt. Durch Rühren wurde eine homogene Lösung erzeugt. 0.35 ml (3.05 eq, 328 mg, 3.05 mmol) *t*-Butylhypochlorit wurden bei Raumtemperatur zugegeben. Nach ca. fünfminütigem Rühren wurde auf 0 °C gekühlt; dann wurden 39 mg (0.05 eq, 0.05 mmol) chiraler Ligand ((DHQ)₂PHAL bzw. (DHQD)₂PHAL), gelöst in 3.5 ml *n*-Propanol, und 1.0 eq (1 mmol) Olefin eingerührt. Anschließend wurden 14.7 mg (0.04 eq, 0.04 mmol) Kaliumosmat in einer Portion zugegeben und die Reaktanden gut gerührt. Per DC-Kontrolle wurde das Ende der Reaktion festgestellt, dann durch Zugabe von 15 ml Essigsäureethylester gequench und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde weitere dreimal mit je 10 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel.

AAV 4

Zur Reduktion des Pyridin-*N*-Oxides wurde das Substrat in Ethanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man ließ 15 %ige Titantrichloridlösung (in 10 %iger Salzsäure) langsam zutropfen, bis die aufgetretene violette Farbe nicht mehr verschwand. Danach ließ man noch ca. 10 min rühren und neutralisierte die Reaktionsmischung mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung. Von den Titanschlämmen wurde über Celite abfiltriert oder vorteilhafter abzentrifugiert. Das Filtrat wurde fünfmal mit je 10 ml Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie.

AAV 5

24.4 mg (1.02 eq, 1.02 mmol) Lithiumhydroxid wurden in 3 ml Wasser gelöst und mit 14.7 mg (0.04 eq, 0.04 mmol) Kaliumosmat versetzt. Die klare rosa Lösung wurde mit 6 ml *t*-Butanol versetzt. Anschließend gab man 39 mg (0.05 eq, 0.05 mmol) chiralen Liganden zu und ließ rühren, bis eine klare Lösung entstand. Nach Zugabe von weiteren 6 ml Wasser wurde die Lösung auf + 4 °C gekühlt. Dann wurden 190 mg (1 mmol) Zimtsäureisopropylester hinzugefügt. Zu der entstandenen Emulsion wurde nun in einer Portion 151.8 mg (1.1 eq, 1.1 mmol) *N*-Bromacetamid zugegeben und gut gerührt. Es war ein spontaner Farbumschlag nach Grün zu beobachten.

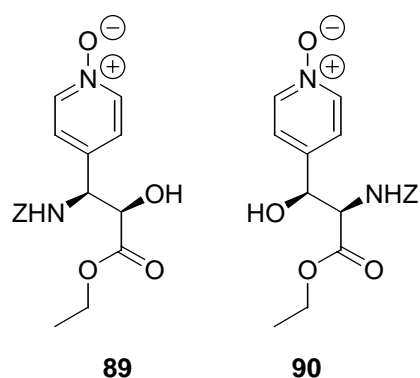
Nach beendeter Reaktion war eine Trübung der Mischung zu beobachten. Der pH-Wert lag bei 7-8. Die Reaktion wurde durch Zusatz von 0.5 g Natriumsulfit beendet. Die wässrige Phase wurde mit je 20 ml Essigsäureethylester viermal extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Essigester 1:1) gereinigt.

AAV 6

In 3 ml Wasser wurden 24.2 mg (1.02 eq, 1.02 mmol) Lithiumhydroxid gelöst. Durch Hinzufügen von 14.7 mg (0.04 eq, 0.04 mmol) Kaliumosmat entstand eine rosafarbene Lösung, in die 39 mg (0.05 eq, 0.05 mmol) chiraler Ligand, gelöst in 5 ml *n*-Propanol, eingerührt wurden. Nach Zugabe von 6 ml Wasser ließ man 10 min rühren. Die Reaktionsmischung wurde auf + 4 °C gekühlt, dann wurden 190.2 mg (1.00 eq, 1.00 mmol) Zimtsäureisopropylester, gelöst in 1 ml *n*-Propanol, hinzugefügt. Anschließend wurden 200 mg (1.08 eq, 1.08 mmol) *N*-Brombenzoylamid hinzugefügt, das nach einiger Zeit vollständig in Lösung ging, wobei eine Grünfärbung des Ansatzes zu beobachten war. Nach 1 h wurde ein Farbumschlag nach Violett erhalten.

AAV 7

1.3 eq Lithiumhydroxid wurden mit 0.044 eq Kaliumosmatdihydrat in 30 ml/1 mmol Substrat Wasser gelöst. Dann wurden 0.040 eq (DHQ)₂PHAL mit 1.00 eq Substrat in 20 ml/mmol Substrat *t*-Butanol gelöst, mit der wässrigen Lösung vereinigt und gerührt, bis eine klare Lösung entstand. Nach kühlen auf 0 °C wurde 1.4 eq *N*-Brombenzoylamid zugegeben. Falls dieses schlecht löslich war, wurde die Reaktionsmischung unter Eiskühlung Ultraschall ausgesetzt. Bei + 4 °C ließ man über Nacht rühren. Durch Zugabe von Natriumsulfit wurde die Reaktion gestoppt.

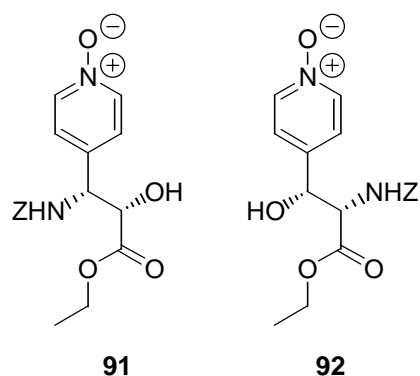
2.2.2 Aminohydroxylierung mit Benzylcarbammat als *N*-Quelle

Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-(*N*-oxy-4-pyridin-4-yl)-propionsäureethylester (**89**) und (2*R*,3*S*)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-hydroxy-3-(*N*-oxy-4-pyridin-4-yl)propionsäureethylester (**90**)

Nach Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 3 wurden 1.16 g (1.00 eq, 5.99 mmol) 3-(*N*-Oxy-4-pyridin-4-yl)acrylsäureethylester (**81a**) mit (DHQ)₂PHAL als chiraalem Liganden umgesetzt. Nach 24 h Reaktionszeit und Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester/Methanol 7:4) erhielt man 1.50 g (4.16 mmol, 70 %) einer Mischung von **89** und **90** (2.8:1) in Form eines glasartig erstarrten Schaumes.

Schmp. 47 - 51 °C - R_f = 0.35 (Essigsäureethylester/Methanol 7:3) - $[\alpha]_D^{20}$ = +14.4 (c = 0.625, Methanol). - $^1\text{H-NMR}^i$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.18-1.31 (m, 3 H, + 0.78 H, CH_3 **89/90**), 4.17 (m, 2 H + 0.52 H, CH_2CH_3 **89/90**), 4.44 (s, 1 H, NH **89**), 4.63 (d, J = 9.6 Hz, 0.26 H, CH **90**), 4.90 - 5.10 (m, 2 H + 0.52 H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$ **89/90**), 5.23 (d, J = 9.7 Hz, 1 H, CH **89**), 5.36 (s, 0.26 H, NH **90**), 6.36 (d, J = 9.7 Hz, 0.26 H, CH **90**), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, CH **89**), 7.19 - 7.32 (m, 7 H + 1.82 H, H_{Phenyl} , $\text{H}_{\text{Pyridin}}$ **89/90**), 7.94 (d, J = 6.2 Hz, 0.52 H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$ **90**), 8.70 (d, J = 6.4 Hz, 2 H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$ **89**). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 14.09 (+, CH_3 **89**), 14.16 (+, CH_3 **90**), 55.84 (+, CH-NH **89**), 59.11 (+, CH-NH **90**), 62.07 (-, CH_2Ph **90**), 62.33 (-, CH_2Ph **89**), 67.12 (-, CH_2Me **90**), 67.26 (-, CH_2Me **89**), 71.61 (+, CH-OH **90**), 72.83 (+, CH-OH **89**), 123.93 (+, C^2 **89**), 124.88 (+, C^2 **90**), 128.08 (+, C_{Phenyl}), 128.16 (+, C_{Phenyl}), 128.34 (+, C_{Phenyl}), 128.59 (+, C_{Phenyl}), 138.67 (C_{quart} , C_{Phenyl} **90**), 138.84 (C_{quart} , C_{Phenyl} **89**), 140.83 (+, C^1 **89**), 142.60 (+, C^1 **90**), 155.87 (C_{quart} , NC=O **90**), 156.46 (C_{quart} , NC=O **89**), 169.87 (C_{quart} , CO_2Et **90**), 171.56 (C_{quart} , CO_2Et **89**). - IR (Film 50 °C): ν = 3237 (s), 3116 (m), 2987 (m), 1722 (s), 1489 (m), 1541 (m), 1453 (m), 1221 (s), 1050 (m), 740 (m), 700 (m). - MS (FAB, NBA/ CH_2Cl_2) m/z (%) 721.5 (4 %, $2\text{M}+\text{H}^+$), 361.3 (100 %, MH^+), 307.3 (37 %), 289.2 (19 %), 154.1 (75 %). - MS (PI-DCIMS (NH_3)): m/z = 361.2 (MH^+ , 20.0 %), 345.2 (63.4 %), 273.1 (100.0 %). - $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (360.37): berechnet C 59.99, H 5.59, N 7.77; gefunden C 60.16, H 5.76, N 7.51.

ⁱ Abbildung der Spektren siehe C. Innertsberger, Diplomarbeit **1998**, Regensburg.

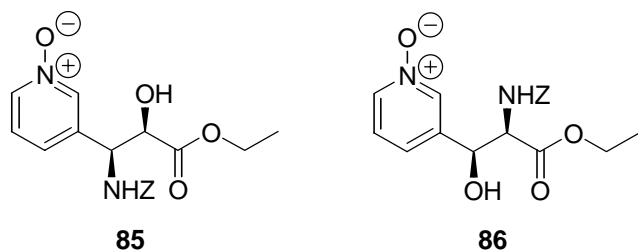


Darstellung von (2*S*,3*R*)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-(*N*-oxy-pyridin-4-yl)-propionsäureethylester (**91**) und (2*S*,3*R*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-3-(*N*-oxy-pyridin-4-yl)propionsäureethylester (**92**)

Nach AAV 3 wurden 864 mg (1.00 eq, 4.47 mmol) 3-(*N*-Oxy-pyridin-4-yl)acrylsäureethylester (**81a**) mit (DHQD)₂PHAL als chiraalem Liganden umgesetzt. Nach 23 h Reaktionszeit erhielt man - nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester/Methanol 3:1) - eine Mischung von **91** und **92** (2.3:1) in Form eines glasartig erstarrten Schaumes in einer Gesamtausbeute von 1.23 g (3.4 mmol, 76 %).

Schmp. 47 - 51 °C - R_f = 0.35 (Essigsäureethylester/Methanol 7:3) - $[\alpha]_D^{20}$ = -8.8 (c = 1.10, Methanol). - ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (m, 3 H + 1.29 H, CH₃ **91/92**), 4.14-4.24 (m, 2 H + 0.86 H, CH₂CH₃ **91/92**), 4.44 (s, 1 H, NH **91**), 4.63 (d, J = 9.5 Hz, 0.43 H, CH **92**), 4.99 (d, J = 1.7 Hz, 0.43 H, NH **92**) 5.04-5.11 (m, 2 H + 0.86 H, CH₂Ph **91/92**), 5.23 (d, J = 9.5 Hz, 1 H, CH **91**), 5.61 (bs, 1 H, OH **91**), 6.26 (bs, 0.43 H, OH **92**), 6.26 (dd, J = 1.7 Hz, J = 9.5 Hz, 0.43 H, CH **92**), 6.94 (d, J = 9.5 Hz, 1 H, CH **91**), 7.20 - 7.32 (m, 7 H + 3 H, H_{Phenyl}, H_{Pyridin} **91/92**), 7.96 (m, 0.86 H, H_{Pyridin} **92**), 8.70 (m, 2 H, H_{Pyridin} **91**). - ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 14.05 (+, CH₃ **91**), 14.11 (+, CH₃ **92**), 55.83 (+, CHN **91**), 59.07 (+, CHN **92**), 62.01 (-, CH₂Ph **92**), 62.23 (-, CH₂Ph **91**), 67.06 (-, CH₂Me **92**), 67.19 (-, CH₂Me **91**), 71.55 (+, CHOH **92**), 72.81 (+, CHOH **91**), 123.88 (+, C² **92**), 124.84 (+, C² **91**), 128.03 (+, C_{Phenyl}), 128.12 (+, C_{Phenyl}), 128.29 (+, C_{Phenyl}), 128.55 (+, C_{Phenyl}), 138.63 (C_{quart}, C_{Phenyl} **92**), 138.78 (C_{quart}, C_{Phenyl} **91**), 140.85 (+, C¹ **91**), 142.61 (+, C¹ **92**), 155.84 (C_{quart}, NC=O **92**), 156.41 (C_{quart}, NC=O **91**), 169.82 (C_{quart}, CO₂Et **92**), 171.51 (C_{quart}, CO₂Et **91**). - IR (Film, 50 °C): ν = 3223 (s), 3112 (s), 3034 (s), 2983 (s), 1722 (s), 1529 (m), 1488 (m), 1452 (m), 1370 (w), 1220

(s), 1178 (m), 1114 (m), 1048 (m), 846 (w), 751 (m), 699 (m). - MS (FAB): m/z = 361.3 (36.0 %, MH^+), 345.3 (17.0 %), 255.3 (40.5 %), 237.2 (67.0 %), 193.2 (100.0 %), 108.1 (38.0 %). - $C_{18}H_{20}N_2O_6$ (360.37): berechnet C 59.99, H 5.59, N 7.77; gefunden C 59.48, H 5.45, N 7.61.



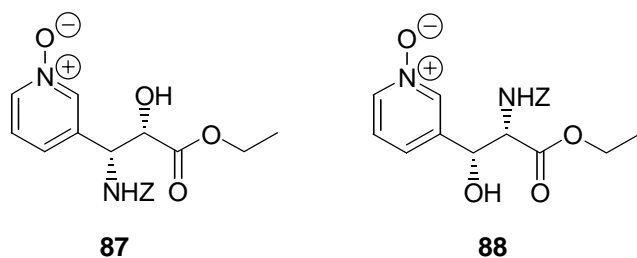
Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-(*N*-oxy-pyridin-3-yl)-propionsäureethylester (**85**) und (2*R*,3*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-3-(*N*-oxy-pyridin-3-yl)propionsäureethylester (**86**)

Nach AAV 3 wurden 1.50 g (1.00 eq, 7.74 mmol) 3-(*N*-Oxy-pyridin-3-yl)acrylsäureethylester (**80a**) mit (DHQ)₂PHAL als chiraalem Liganden umgesetzt. Nach 22 h wurde die Reaktion aufgearbeitet. Nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester/ Methanol 8:1) wurden 1.86 g (5.16 mmol, 67 %) eines Produktgemisches aus **85** und **86** (2.3:1) in Form eines glasartig erstarrten Schaumes erhalten.

Schmp. 47-50 °C - R_f = 0.34 (Essigsäureethylester/Methanol 4:1), R_f = 0.16 (Chloroform/ Methanol 9:1) - $[\alpha]_D^{20}$ = +15.2 (c = 1.01, MeOH). - 1H -NMRⁱⁱ (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3 **85**), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 0.9 H, CH_3 **86**), 4.64 (m, 2 H + 0.6 H, CH_2CH_3), 4.30 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, NH **85**), 4.64 (d, J = 9.8 Hz, 0.3 H, CH **86**), 4.9-5.1 (m, 2 H + 0.6 H, CH_2Ph **85/86**), 5.25 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, CH **85**), 5.34 (s, 0.3 H, NH **86**), 6.35 (d, J = 9.8 Hz, 0.3 H, CH **86**), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, CH **85**), 7.1 - 7.39 (m, 7 H + 2.6 H, H_{arom} **85/86**), 7.99 (d, J = 6.2 Hz, 0.3 H, $H_{pyridin}$ **86**), 8.07 (d, J = 6.4 hz, 1 H, $H_{pyridin}$ **85**), 8.31 (s, 0.3 H, $H_{pyridin}$ **86**), 8.39 (s, 1 H, $H_{pyridin}$ **85**). - ^{13}C -NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.06 (+, CH_3 **85**),

ⁱⁱ Abbildung der Spektren siehe C. Innertsberger, Diplomarbeit 1998, Regensburg.

14.13 (+, CH₃ **86**), 55.08 (+, CH₂NH **85**), 59.38 (+, CH₂NH **86**), 62.02 (-, CH₂Ph **86**), 62.22 (-, CH₂Ph **85**), 67.01 (-, CH₂Me **86**), 67.16 (-, CH₂Me **85**), 70.66 (+, CHOH **86**), 72.86 (+, CHOH **85**), 125.4N-128.52 (+, C_{arom}), 136.26 (C_{quart}, C_{Phenyl} **85**), 137.88 (C_{quart}, C_{Phenyl} **86**), 139.99 (C_{quart}, C⁴ **85**), 141.74 (C_{quart}, C⁴ **86**), 155.91 (C_{quart}, NC=O **86**), 156.59 (C_{quart}, NC=O **85**), 169.86 (C_{quart}, CO₂Et **86**), 171.47 (C_{quart}, CO₂Et **85**). - MS (CI, NH₄⁺): *m/z* = 721.4 (92 %, 2MH⁺), 361.3 (100 %, MH⁺), 345.3 (51%, M-O), 253.2 (4 %). MS (PI-DCIMS (NH₃)): *m/z* = 721.4 (12.7 %, 2MH⁺), 705.4 (3.4 %, 2M-¹⁶O[•]), 361.3 (100.0 %, MH⁺), 345.3 (61.7 %, MH⁺-¹⁶O[•]). - C₁₈H₂₀N₂O₆ (360.37): berechnet C 59.99, H 5.59, N 7.77; gefunden C 59.75, H 5.65, N 7.71.



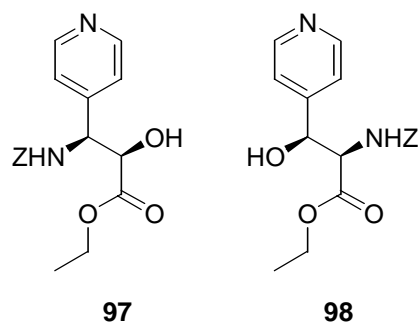
Darstellung von (2*S*,3*R*)-3-Benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-(*N*-oxypyridin-3-yl)propionsäureethylester (**87**) und (2*S*,3*R*)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-hydroxy-3-(*N*-oxypyridin-3-yl)propionsäureethylester (**88**)

Nach AAV 3 wurden 1.20 g (1.00 eq, 6.21 mmol) 3-(*N*-Oxy-pyridin-3-yl)acrylsäureethylester (**80a**) mit (DHQD)₂PHAL als chiralem Ligand 22 h umgesetzt. Man erhielt nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester/Methanol 3:1) 1.58 g (4.39 mmol, 57 %) glasartig erstarrten Schaum als Mischung von **87** und **88** (1.5:1).

R_f = 0.34 (Essigsäureethylester/Methanol 4:1); *R_f* = 0.16 (Chloroform/Methanol 9:1) - [*α*]_D²⁰ = -13.9 (*c* = 1.8, Methanol) - ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.15-1.27 (m, 3 H + 0.66 H, CH₃ **87/88**), 4.04-4.28 (m, 2 H + 1.33 H, CH₂CH₃ **87/88**), 4.42 (s, 1 H, NH **87**), 4.61 (d, *J* = 9.5 Hz, 0.66 H, CH **88**), 4.90-5.07 (m, 2 H + 1.33 H, CH₂Ph **87/88**), 5.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, CH **87**), 5.32 (s, 0.66 H, NH **88**), 5.88 (s, 1 H, CH **87**), 6.51 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H, CH **87**), 6.58 (s, 0.66 H, CH **88**) 6.97-7.37 (m, 7 H + 4.66 H, CH_{arom} **87/88**), 7.94-7.97 (m, 0.66 H, H_{Pyr} **88**), 8.02-8.04 (m, 1 H, H_{Pyr} **87**), 8.3N-8.39 (m, 1 H + 0.66 H, H_{Pyr} **87/88**). - ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 14.02 (+, CH₃ **87**), 14.09 (+, CH₃ **88**), 55.10 (+, CH₂NH **87**),

59.33 (+, CH₂NH **88**), 61.95 (-, CH₂Ph **88**), 62.11 (-, CH₂Ph **87**), 66.93 (-, CH₂Me **88**), 67.08 (-, CH₂Me **87**), 70.60 (+, CHOH **88**), 72.86 (+, CHOH **87**), 125.41-128.46 (+, C_{arom} **87/88**), 136.24 (C_{quart}, C_{Phenyl} **87**), 137.81 (C_{quart}, C_{Phenyl} **88**), 139.99 (C_{quart}, C⁴ **87**), 141.76 (C_{quart}, C⁴ **88**), 155.88 (C_{quart}, C=O **88**), 156.55 (C_{quart}, C=O **88**), 169.80 (C_{quart}, CO₂Et **88**), 171.42 (C_{quart}, CO₂Et **87**). ν (KBr) = 3375 (s), 3177 (s), 3133 (w), 3106 (w), 3053 (w), 2980 (w), 2956 (w), 1734 (s), 1608 (w), 1542 (s), 1487 (m), 1436 (m), 1265 (s), 1248 (s), 1146 (m), 1116 (m), 1052 (s), 1020 (m), 1001 (w), 966 (w), 907 (w), 869 (w), 734 (m). - MS (PI-DCIMS (NH₃)): m/z = 361.3 (MH⁺, 30.4 %), 345.3 (23.5 %), 255.3 (36.2 %), 237.2 (100.0 %), 193.2 (84.0 %). - C₁₈H₂₀N₂O₆ (360.37): berechnet C 59.99, H 5.59, N 7.77; gefunden C 59.66, H 5.36, N 7.61.

2.2.3 Reduktion mit Titantrichlorid

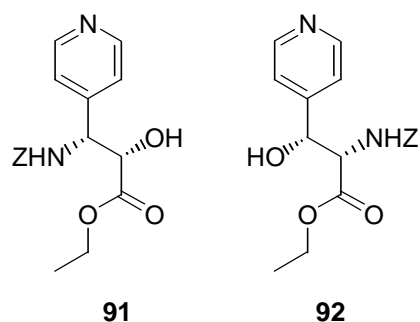


Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)propionsäureethylester (**97**) und (2*R*,3*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)propionsäureethylester (**98**)

Nach AAV 4 wurden 0.252 g (1.00 eq, 0.699 mmol) einer Mischung von (2*R*,3*S*)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-(*N*-oxy-pyridin-4-yl)propionsäureethylester (**89**) und (2*R*,3*S*)-2-benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-3-(*N*-oxy-pyridin-4-yl)propionsäureethylester (**90**) reduziert. Nach Flash-Chromatographie (Laufmittel Chloroform/Methanol 25:1) erhielt man 0.168 g (0.488 mmol, 70 %) einer Mischung aus **97** und **98** als schwach gelbes Öl.

$R_f = 0.56$ (Chloroform/Methanol 18:1) - $[\alpha]_D^{20} = +6.4$ ($c = 0.31$, MeOH) - $^1\text{H-NMR}^{\text{iii}}$
 (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.2\text{N}-1.23$ (m, 3 H + 0.99 H, CH_3 **97/98**), 4.20 (m, 2 H + 0.66 H, CH_2Me **97/98**), 4.46 (s, 1 H, NH **97**), 4.64 (d, $J = 9.7$, Hz, 0.33 H, CH **98**), 4.95 - 5.25 (m, 3 H + 0.99 H, CH_2Ph , NH **97/98**), 5.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, CH **97**), 5.89 (d, $J = 9.7$ Hz, 0.33 H, CH **98**), 6.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, CH **97**), 7.17 - 7.31 (m, 7 H + 2.31 H, CH_{arom} **97/98**), 8.34 - 8.41 (m, 2 H + 0.66 H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$ **97/98**). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.02$ (+, CH_3 **97**), 14.06(+, CH_3 **98**), 52.95 (+, CHN **98**), 56.09(+, CHN), CHN **97**), 61.89 (-, CH_2Ph **98**), 62.47 (-, CH_2Ph **97**), 66.99 (-, CH_2Me **98**), 67.18 (-, CH_2Me **97**), 71.92 (+, CHO **98**), 72.86 (+, CHO **97**), 121.29 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$ **98**), 122.08 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$ **97**), 127.81 (+, C_{Phenyl}), 128.01 (+, C_{Phenyl}), 128.10 (+, C_{Phenyl}), 128.21 (+, C_{Phenyl}), 128.46 (+, C_{Phenyl}), 128.50 (+, C_{Phenyl}), 136.18 (C_{quart} , C_{Phenyl}), 148.79 (C_{quart} , C_{Phenyl}), 149.27 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$ **98**), 149.51 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$ **97**), 150.21 (C_{quart} , $\text{C}_{\text{Pyridin}}$ **97**), 155.78 (C_{quart} , $\text{C}_{\text{Pyridin}}$ **98**), 170.26 (C_{quart} , C=O **97/98**), 171.96 (C_{quart} , COO **97/98**). - IR (KBr): $\nu = 3353, 3024, 1727, 1605, 1528, 1455, 1418, 1261, 1217, 1100, 1050, 748, 701, 581$. - MS (PI-DCIMS (NH_3) m/z): 345.3 (MH^+ , 37.0 %), 255.3 (39.5 %), 237.2 (92.0 %), 193.2 (100.0 %). - MS (FAB): $m/z = 345.3$ (MH^+), 331.3, 255.3, 237.2, 193.2, 108.1. - $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (344.36): berechnet C 62.78, H 5.85, N 8.13; gefunden C 62.48, H 6.04, N 7.94. - CE: \rightarrow 63 %ee (Stammlösung $5 \cdot 10^{-3}$ mol/l (MeOH); Probe 10 μl Stammlösung, 90 μl Puffer, pH 2.0 ($c=5 \cdot 10^{-4}$); Bedingungen 30 mM 2.3.6-Tri-*o*-methyl- β -CD, 5 M Harnstoff, 125 mM NaH_2PO_4 , pH 2.0, Detektion: 210 nm; 51.55 min, 52.33 min).

ⁱⁱⁱ Abbildung der Spektren siehe C. Innertsberger, Diplomarbeit **1998**, Regensburg.

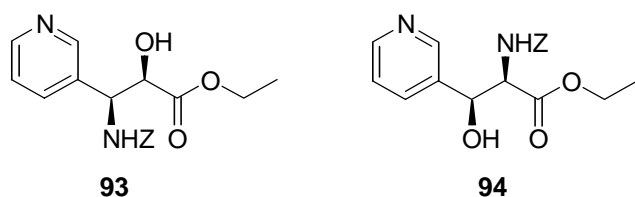


Darstellung von (2*S*,3*R*)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)propionsäureethylester (**91**) und (2*S*,3*R*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)propionsäureethylester (**92**)

Nach AAV 4 wurden 0.215 g (1.00 eq, 0.590 mmol) einer Mischung von (2*S*,3*R*)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-(*N*-oxy-pyridin-4-yl)propionsäureethylester (**91**) und (2*S*,3*R*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-3-(*N*-oxy-pyridin-4-yl)propionsäureethylester (**92**) reduziert. Nach Chromatographie über Flash-Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 25:1) erhielt man 0.094 g (0.273 mmol, 46 %) **91** und **92** als schwach gelbes Öl.

$R_f = 0.56$ (Chloroform/Methanol 18:1). - $[\alpha]_D^{20} = -19.4$ ($c = 1.40$, Methanol). - ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (m, 3 H + 0.5 H, CH_3 **91/92**), 4.25 (m, 2 H + 0.33 H, CH_2Me **91/92**), 4.48 (1 H, NH **91**), 4.65 (d, $J = 9.3$ Hz, 0.17 H, CH, **92**), 4.98 - 5.10 (m, 2 H + 0.5 H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$, NH, **91/92**), 5.28 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H, CH, **91**), 5.71 (d, $J = 9.3$ Hz, 0.17 H, CH, **92**), 5.85 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H, CH, **91**), 7.23 - 7.33 (m, 7 H + 1.17 H, CH_{arom} , **91/92**), 8.47 - 8.50 (m, 2 H + 0.33 H, $\text{CH}_{\text{Pyridin}}$ **91/92**). - ^{13}C (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.02$ (+, CH_3 **91**), 14.06(+, CH_3 **92**), 53.19 (+, CHN **92**), 55.80 (+, CHN **91**), 62.01 (-, CH_2Ph **92**), 62.76 (-, CH_2Ph **91**), 67.11 (-, CH_2Me **92**), 67.26 (-, CH_2Me **91**), 72.23 (+, CHOH **92**), 72.75 (+, CHOH **91**), 121.13 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$ **92**), 121.93 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$ **91**), 127.89 (+, C_{Phenyl}), 128.07 (+, C_{Phenyl}), 128.17 (+, C_{Phenyl}), 128.26 (+, C_{Phenyl}), 128.53 (+, C_{Phenyl}), 136.11 (C_{quart} , C_{Phenyl} **91**), 148.29 (C_{quart} , C_{Phenyl} **92**), 149.37 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$), 149.59 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$), 149.84 (C_{quart} , $\text{C}_{\text{Pyridin}}$ **92**), 155.62 (C_{quart} , $\text{C}_{\text{Pyridin}}$ **91**), 170.15 (C_{quart} , C=O **91/92**), 172.05 (C_{quart} , CO_2Et **91/92**). - IR (Film): $\nu = 3508$ (s), 3326 (s), 3179 (s), 3036 (w), 2952 (m), 2890 (w), 2787 (w), 1726 (s), 1606 (s), 1552 (s),

1512 (s), 1452 (m), 1419 (m), 1293 (m), 1248 (s), 1221 (s), 1110 (m), 1045 (s), 965 (w), 829 (m), 744 (m), 696 (s). - MS (FAB): m/z = 345.3 (MH^+), 331.3, 255.3, 237.2, 193.2, 178.2, 169.2, 135.1, 108.1. - $C_{18}H_{20}N_2O_5$ (344.36): berechnet C 62.78, H 5.85, N 8.13; gefunden C 62.57, H 5.65, N 7.93. - CE: \rightarrow 69 %ee (Stammlösung $5 \cdot 10^{-3}$ mol/l (MeOH); Probe 10 μ l Stammlösung, 90 μ l Puffer, pH 2.0 ($c = 5 \cdot 10^{-4}$); Bedingungen 30 mM 2.3.6-Tri-*o*-methyl- β -CD, 5 M Harnstoff, 125 mM NaH_2PO_4 , pH 2.0, Detektion: 210 nm; 50.89 min, 51.90 min).



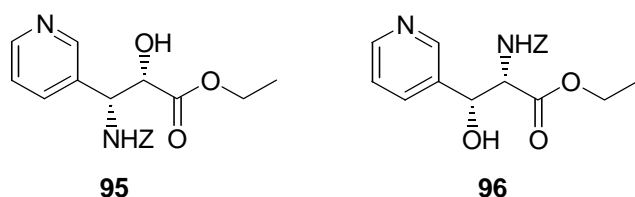
Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)-propionsäureethylester (**93**) und (2*R*,3*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)-propionsäureethylester (**94**)

Nach AAV 4 wurden 0.570 g (1.00 eq, 1.58 mmol) einer Mischung aus (2*R*,3*S*)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-(*N*-oxy-pyridin-3-yl)-propionsäureethylester (**85**) und (2*R*,3*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-3-(*N*-oxy-pyridin-3-yl)-propionsäureethylester (**86**) reduziert. Nach Chromatographie über Flash-Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 25:1) erhielt man 0.340 g (0.987 mmol, 63 %) einer Mischung von **93** und **94** in Form eines schwach gelben Öls.

$R_f = 0.35$ (Chloroform/Methanol 17:1). - $[\alpha]_D^{20} = +10.5$ ($c = 0.17$, MeOH) - 1H -NMR^{iv} (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24 (m, 3 H + 0.6 H, CH_3 **93/94**), 4.17 - 4.29 (m, 2 H + 0.4 H, CH_2 -Me **93/94**), 4.44 (s, 1 H, NH **93**), 4.58 (d, $J = 9.6$ Hz, 0.4 H, CH **94**), 4.99 - 5.12 (m, 2 H + 0.6 H, CH_2 -Ph, NH **93/94**), 5.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, CH **93**), 5.81 (d, $J = 9.6$ Hz, 0.4 H, CH **94**), 5.94 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, CH **93**), 7.17 - 7.31 (m, 7 H + 1.4 H, H_{arom} **93/94**), 7.70-7.73 (m, 1 H + 0.2 H, $H_{pyridin}$ **93/94**), 8.42-8.60 (m, 2 H + 0.4 H, $H_{pyridin}$ **93/94**). - ^{13}C -NMR (63 MHz,

^{iv} Abbildung der Spektren siehe C. Innertsberger, Diplomarbeit 1998, Regensburg.

CDCl₃): δ = 14.03 (+, CH₃ **93/94**), 54.78 (+, CHN **93**), 59.89 (+, CHN **94**), 61.93 (-, CH₂Ph **94**), 62.67 (-, CH₂Ph **93**), 67.12 (-, CH₂Me **94**), 67.18 (-, CH₂Me **93**), 71.68 (+, CHOH **94**), 73.03 (+, CHOH **93**), 123.23 (+, C_{Pyridin} **94**), 123.40 (+, C_{Pyridin} **93**), 127.94 (+, C_{Phenyl}), 128.03 (+, C_{Phenyl}), 128.12(+, C_{Phenyl}), 128.20 (+, C_{Phenyl}), 128.48 (+, C_{Phenyl}), 128.51 (+, C_{Phenyl}), 134.08 (+, C_{Pyridin}), 134.86 (C_{quart}, C_{Phenyl}), 135.02 (+, CH_{Pyridin}), 135.80 (C_{quart}, C_{Pyridin} **93**), 136.17 (C_{quart}, C_{Pyridin} **94**), 147.77 (+, CH_{Pyridin}), 148.49 (+, CH_{Pyridin}), 148.95 (+, CH_{Pyridin}), 149.09 (C_{quart}, C=O, **94**), 155.57 (C_{quart}, C=O **93**), 170.20 (C_{quart}, CO₂Et **94**), 172.17 (C_{quart}, CO₂Et, **93**). - IR (Film): ν = 3346, 3034, 2989, 1727, 1523, 1263, 1226, 1115, 1054, 1031 739, 711. - MS (FAB) m/z = 345.3 (47.0 %, MH⁺), 255.3 (24.0 %), 237.2 (63.5 %), 193.2 (100.0 %). - C₁₈H₂₀N₂O₅ (344.36): berechnet C 62.78, H 5.85, N 8.13; gefunden C 62.06, H 5.54, N 8.05. - CE: \rightarrow 78 %*ee* (Stammlösung 5 $\cdot 10^{-3}$ mol/l (MeOH); Probe 10 μ l Stammlösung, 90 μ l Puffer, pH 2.0 ($c = 5 \cdot 10^{-4}$); Bedingungen 30 mM 2.3.6-Tri-*o*-methyl- β -CD, 5 M Harnstoff, 125 mM NaH₂PO₄, pH 2.0, Detektion: 210 nm; 52.35 min, 53.04 min).

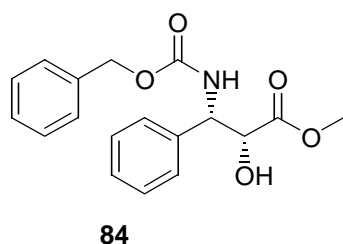


Darstellung von (2*S*,3*R*)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)-propionsäureethylester (**95**) und (2*S*,3*R*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)-propionsäureethylester (**96**)

Nach Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 4 wurden 0.240 g (1.00 eq, 0.66 mmol), einer Mischung von (2*S*,3*R*)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-(*N*-oxy-pyridin-3-yl)-propionsäureethylester (**87**) und (2*S*,3*R*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-3-(*N*-oxy-pyridin-3-yl)-propionsäureethylester (**88**) reduziert. Nach Chromatographie über Flash-Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 25:1) erhielt man 0.132 g (0.380 mmol, 58 %) einer Mischung von (2*S*,3*R*)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)-propionsäureethylester (**95**) und (2*S*,3*R*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)-propionsäureethylester (**96**) als schwach gelbes Öl.

$R_f = 0.37$ (Chloroform/Methanol 20:1) - $[\alpha]_D^{20} = -30.67$ ($c = 0.815$, Methanol) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (m, 3 H + 0.6 H, CH_3 **95/96**), 4.17- 4.29 (m, 2 H + 0.4 H, CH_2Me **95/96**), 4.43 (s, 1 H, NH **95**), 4.58 (d, $J = 9.3$ Hz, 0.4 H, CH **96**), 4.9 - 5.1 (m, 2 H + 0.6 H, CH-Ph, NH **95/96**), 5.30 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, CH **96**), 5.77 (d, $J = 9.3$ Hz, 0.4 H, CH **96**), 5.89 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, CH **95**), 7.18 - 7.32 (m, 7 H + 1.4 H, H_{arom} **95/96**), 7.70-7.74 (m, 1 H + 0.2 H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$ **95/96**), 8.46-8.61 (m, 2 H + 0.4 H, $\text{H}_{\text{Pyridin}}$ **95/96**). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.03$ (+, CH_3 **95/96**), 54.78 (+, CHN, **95**), 59.82 (+, CHN **96**), 61.93 (-, CH_2Ph **96**), 62.67 (-, CH_2Ph **95**), 67.12 (-, CH_2Me **96**), 67.18 (-, CH_2Me **95**), 71.68 (+, CHOH **96**), 73.04 (+, CHOH **95**), 123.23 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$ **96**), 123.40 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$ **95**), 127.94 (+, C_{Phenyl}), 128.03 (+, C_{Phenyl}), 128.12(+, C_{Phenyl}), 128.20 (+, C_{Phenyl}), 128.48 (+, C_{Phenyl}), 128.50 (+, C_{Phenyl}), 134.08 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$), 134.86 (C_{quart} , C_{Phenyl}), 135.02 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$), 135.80 (C_{quart} , $\text{C}_{\text{Pyridin}}$), 136.17 (C_{quart} , $\text{C}_{\text{Pyridin}}$), 147.77 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$), 148.49 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$), 148.95 (+, $\text{C}_{\text{Pyridin}}$), 149.09 (C_{quart} , C=O **96**), 155.57 (C_{quart} , C=O **95**), 170.20 (C_{quart} , CO_2Et **96**), 172.16 (C_{quart} , CO_2Et , **95**). - IR (Film): $\nu = 3426$ (s), 3183 (s), 2981 (w), 2902 (w), 1753 (s), 1721 (s), 1579 (w), 1522 (s), 1421 (w), 1368 (m), 1340 (s), 1156 (w), 1082 (m), 1055 (s), 1011 (m), 946 (m), 904 (w), 731 8m), 699 (m). - MS (FAB): $m/z = 345.3$ (51.0 %, MH^+), 255.3 (42.0 %), 237.2 (100.0 %), 193.2 (87.0 %). - $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (344.36): berechnet C 62.78, H 5.85, N 8.13; gefunden C 62.38, H 5.73, N 8.15. - CE: \rightarrow 71 %*ee* (Stammlösung $5 \cdot 10^{-3}$ mol/l (MeOH); Probe 10 μl Stammlösung, 90 μl Puffer, pH 2.0 ($c = 5 \cdot 10^{-4}$); Bedingungen 30 mM 2.3.6-Tri-*o*-methyl- β -CD, 5 M Harnstoff, 125 mM NaH_2PO_4 , pH 2.0, Detektion: 210 nm; 50.40 min, 51.48 min).

2.2.4 Konkurrenzexperimente

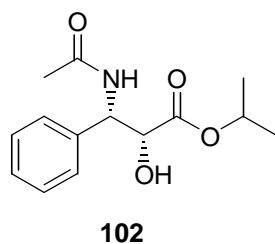


Versuch der Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionsäuremethylester (**84**) unter Zusatz von Pyridin

Nach AAV 3 wurden 162 mg (1.00 eq, 1.00 mmol) Zimtsäuremethylester unter Zusatz von 8 μ l (0.1 eq, 7.9 mg, 0.1 mmol) Pyridin umgesetzt. Direkt nach der Pyridinzugabe ließ sich eine hellbraune Verfärbung beobachten; die ansonsten für diese Reaktion typische Grünfärbung trat nicht ein. Auch nach 3 d Reaktionszeit konnte kein Umsatz beobachtet werden.

Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionsäuremethylester (**84**) unter Zusatz von Pyridin-*N*-Oxid

Nach AAV 3 wurden 162 mg (1.00 eq, 1.00 mmol) Zimtsäuremethylester (**33**) umgesetzt. Gleichzeitig mit dem Olefin wurden 99.8 mg (1.00 eq, 1.00 mmol) 95 %iges Pyridin-*N*-Oxid zugesetzt. Nach 7 h war die Reaktion laut DC-Kontrolle beendet¹²⁸ und die Reaktion wurde nach AAV 3 aufgearbeitet. Auch nach mehrfacher chromatographischer Reinigung konnte das überschüssige Benzylcarbammat nicht vollständig vom entstandenen Produkt getrennt werden, so dass eine Bestimmung der Ausbeute und des Enantiomerenüberschusses nicht möglich war.



Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Acetylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionsäure-isopropylester (**102**)

Nach AAV 5 wurden mit (DHQ)₂PHAL als chiraalem Liganden und nach 21 h Reaktionszeit sowie einmaliger Chromatographie (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 1:1) über Flash-Kieselgel 216 mg Produkt erhalten, das laut ¹H-NMR noch leichte Verunreinigungen aufwies; dieses wurde daher ein zweites Mal unter identischen Bedingungen chromatographiert. Man erhielt so 189 mg (0.71 mmol, 71 %) Aminohydroxylierungsprodukt **102**, dessen spektroskopische Daten mit denen der Literatur³⁰ übereinstimmten, und welches einen Enantiomerenüberschuss von 96 %*ee* aufwies (HPLC: Hexan/Isopropanol 60/40, flow 0.5, chiracel ODH, 254 nm; 10.06 min, 14.18 min).

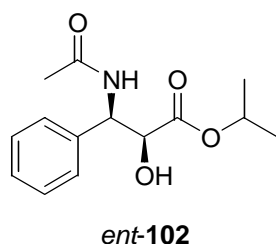
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.00 (s, 3 H, COCH₃), 3.29 (bs, 1H, OH), 4.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, CH), 5.11 (hept, *J* = 6.3 Hz, CH(CH₃)₂), 5.56 (dd, *J* = 2.2 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1 H, CH), 6.30 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, NH), 7.28-7.41 (m, 5 H, H_{arom}).

21 mg (0.09 mmol, 9 %) Nebenprodukt konnten als Dihydroxylierungsprodukt **103** identifiziert werden: ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.85 (bs, 1 H, OH), 3.18 (bs, 1 H, OH), 4.32 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, CH), 4.96 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, CH), 5.10 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂), 7.30-7.45 (m, 5 H, H_{arom}).

Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Acetylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionsäure-isopropylester (**102**) unter Zusatz von Pyridin-*N*-oxid

Von der AAV 5 mit (DHQ)₂PHAL als chiraalem Liganden wurde insoweit abgewichen, als dass nach Zusatz des Zimtsäureisopropylesters und vor Zugabe der Stickstoffquelle 100 mg (1 eq, 1 mmol) 95%iges Pyridin-*N*-oxid zugegeben wurden. Es konnte keine verlängerte Reaktionszeit im Vergleich zur Reaktion ohne Pyridin-*N*-Oxid beobachtet werden. Nach

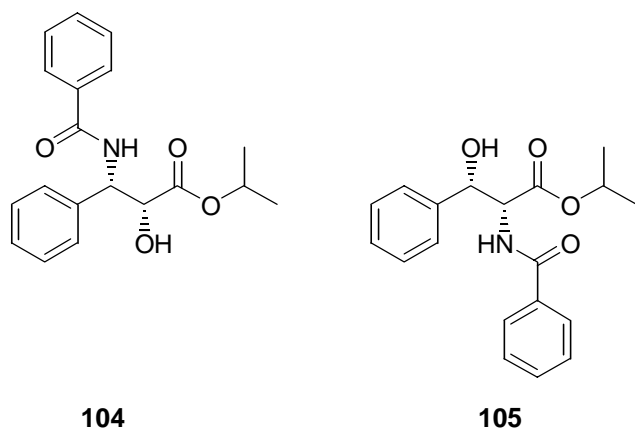
Chromatographie erhielt man 197 mg des gewünschten Produktes, allerdings leicht verunreinigt. Nach erneuter Chromatographie konnten dann 171 mg (0.64 mmol, 64 %) Aminohydroxylierungsprodukt **102** isoliert werden, das in einem Enantiomerenüberschuss von 96 %*ee* (HPLC: Hexan/Isopropanol 60/40, flow 0.5, chiralcel ODH, 254 nm) gebildet wurde. Als Nebenprodukt wurden 34 mg (0.14 mmol, 14 %) Dihydroxylierungsprodukt **103** isoliert.



Darstellung von (2*S*,3*R*)-3-Acetyl-2-hydroxy-3-phenyl-propionsäure-isopropylester (*ent*-**102**)

Nach AA3 mit (DHQD)₂PHAL als chiralem Liganden wurden nach erster chromatographischer Reinigung 198 mg hellbraunes Öl isoliert, das durch eine zweite Chromatographie weiter aufgereinigt wurde. Man erhielt schließlich 146 mg (0.62 mmol, 62 %) gewünschtes Aminohydroxylierungsprodukt *ent*-**102** in einem Enantiomerenüberschuss von 97 %*ee* (HPLC: Hexan/Isopropanol 60/40 flow 0.5 chiracel ODH, 254 nm; 9.98 min, 14.98 min) und als Nebenprodukt 38 mg (0.16 mmol, 16 %) Dihydroxylierungsprodukt **103**.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.00 (s, 3 H, COCH₃), 3.29 (bs, 1H, OH), 4.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, CH), 5.11 (hept, *J* = 6.3 Hz, CH(CH₃)₂), 5.56 (dd, *J* = 2.2 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1 H, CH), 6.30 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, NH), 7.27-7.41 (m, 5 H, H_{arom}).

2.2.5 *N*-Brombenzoylamid als Stickstoffquelle

Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionsäure-isopropylester (**104**) und (2*R*,3*S*)-2-Benzoylamino-3-hydroxy-3-phenyl-propionsäure-isopropylester (**105**)

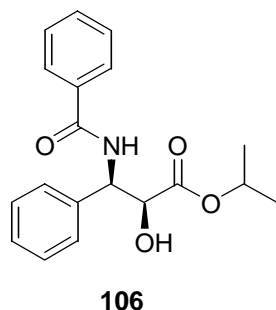
Nach Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6 wurde Zimtsäureisopropylester mit (DHQ)₂PHAL als chiraalem Liganden umgesetzt. Nach 26 h wurde die Reaktion durch Hinzufügen von 15 ml Essigsäureethylester abgebrochen, die Phasen getrennt und anschließend die wässrige Phase drei mal mit je 10 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Flash-Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 3:1). Man erhielt so ein Produktgemisch der beiden Regioisomere **104/105**, laut ¹H-NMR im Verhältnis 66:34, und Anteile an Dihydroxylierungsprodukt. Durch Umkristallisation aus Hexan/Essigsäureethylester konnten 109 mg (0.33 mmol, 33 %) regioisomerenreines Aminohydroxylierungsprodukt mit 51 %*ee* (HPLC: Hexan/Ethanol 95/5, flow 1, ODH chiracel 250 nm; 14.88 min, 17.40 min) gewonnen werden.

Schmp. 136 °C - *R*_f = 0.55 (Petrolether/Essigsäureethylester 1:1) - $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.8$ (c = 0.495, Methanol) - ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 3.29 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, OH), 4.60 (dd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1 H, CHOH), 5.12 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂), 5.77 (dd, *J* = 2.2 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1 H, CHN), 6.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, NH), 7.28-7.52 (m, 8 H, H_{arom}), 7.74-7.79 (m, 2 H, H_{arom}). -

IR (KBr): ν = 3346 (s), 3063 (w), 2980 (w), 2941 (w), 1714 (s), 1637 (s), 1534 (m), 1491 (w) 1373 (w), 1327 (w), 1313 (w), 1184 (w) 1105 (m), 705 (m), 692 (w). - MS (PI-EI MS, 70 eV): m/z = 327.3 (0.03 %, M^+), 309.2 (1.12 %, $M-H_2O$), 268 (1.30 %, $M-O-C_3H_7$), 240.2 (2.47 %, $M-CO_2C_3H_7$), 222.1 (5.3 %, $M-PhCO$), 105.9 (10.93 %, $PhCO^+$).

Durch Einengen der Mutterlauge wurden 35.7 mg (0.16 mmol, 16 %) Dihydroxylierungsprodukt **107** erhalten:

1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, $CH(CH_3)_2$), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, $CH(CH_3)_2$), 2.85 (bs, 1 H, OH), 3.24 (bs, 1 H, OH), 4.30 (d, J = 3.3 Hz, 1 H, CH), 4.95 (d, J = 3.3 Hz, 1 H, CH), 5.10 (hept, J = 6.3 Hz, 1 H, $CH(CH_3)_2$), 7.29-7.48 (m, 5 H, H_{arom}).

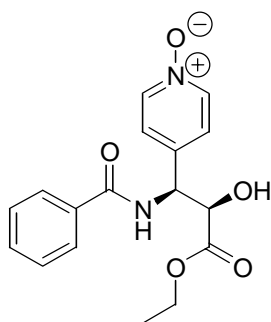


Darstellung von (2*S*,3*R*)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionsäure-isopropylester (**106**)

Im zweifachen Maßstab von AAV 6 wurde Zimtsäureisopropylester mit (DHQD)₂PHAL als chiralem Liganden umgesetzt. Nach 21 h wurde die Reaktion mit 1.0 g Natriumsulfit gequencht und anschließend mit Methylenchlorid fünfmal extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Die chromatographische Reinigung über Flash-Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 3:1) lieferte 33 mg Edukt und 304 mg einer Mischung des Aminohydroxylierungs- und Dihydroxylierungsproduktes. Durch erneute Chromatographie und anschließende Umkristallisation aus Hexan/Essigsäureethylester (2:3) konnten 101 mg (0.31 mmol, 15 %) Aminohydroxylierungsprodukt **106** mit 89 %*ee* isoliert werden, (Daten: HPLC: Hexan/Ethanol 97/3 flow 1, ODH chiracel 250 nm; 24.44 min, 29.39 min oder HPLC: Hexan/Ethanol 95/5 flow 1, ODH chiracel 250 nm; 14.89 min, 17.7 min).

Nach dem Einengen der Mutterlauge konnten aus ihr 40 mg (0.17 mmol, 8 %) Dihydroxylierungsprodukt **107** gewonnen werden.

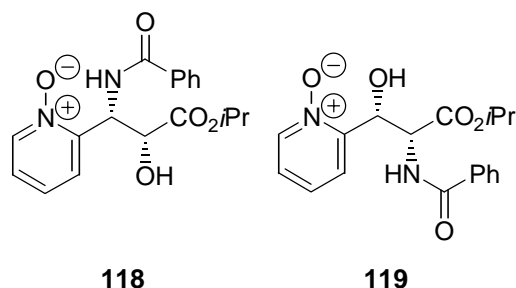
Schmp. 138-141 °C - $R_f = 0.55$ (Hexan/Essigsäureethylester 1:1) - $[\alpha]_D^{20} = +25.4$ ($c = 0.820$, Methanol). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.26$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.42 (bs, 1 H, OH), 4.58 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, CHOH), 5.12 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.77 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1 H, CHN), 7.04 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H, NH), 7.25-7.50 (m, 8 H, H_{arom}), 7.73-7.79 (m, 2 H, H_{arom}). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 21.58$ (+, CH_3), 21.67 (+, CH_3), 54.72 (+, CH), 70.95 (+, CH), 73.41 (+, CH), 126.43 (+, CH_{arom}), 126.97 (+, CH_{arom}), 127.04 (+, CH_{arom}), 127.81 (+, CH_{arom}), 128.64 (+, CH_{arom}), 131.64 (+, CH_{arom}), 134.38 (C_{quart} , C_{arom}), 138.89 (C_{quart} , C_{arom}), 166.71 (C_{quart} , CO), 172.45 (C_{quart} , CO). - IR (KBr): 3344 (s), 3064 (w), 2980 (w), 2936 (w), 1743 (s), 1636 (s), 1534 (s), 1311 (m), 1238 (m), 1105 (m), 705 (m), 692 (m). - $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (327.37): berechnet C 69.71, H 6.47, N 4.28; gefunden C 69.58, H 6.53, N 4.24.

**114**

Versuch der Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-3-(*N*-oxypyridin-4-yl)-propionsäureethylester (**114**)

24.4 mg (1.02 eq, 1.02 mmol) Lithiumhydroxid wurden in 3 ml Wasser gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 14.7 mg (0.04 eq, 0.04 mmol) Kaliumosmat zugegeben. 39 mg (0.05 eq, 0.05 mmol) (DHQ)₂PHAL, gelöst in 12 ml *n*-Propanol, und 193.2 mg (1.0 eq, 1 mmol) *N*-Oxy-pyridinylacrylat hinzugefügt und mit 6 ml Wasser verdünnt. Anschließend wurden 200 mg *N*-Brombenzoylamid auf einmal hinzugegeben und mit 3 ml Wasser nachgespült. Nach Auflösen der Stickstoffquelle wurde eine Grünfärbung beobachtet. Nach 22 h Rühren bei 0 °C wurde die Reaktion mit 600 mg Natriumsulfit gequencht, anschließend mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Chloroform/Methanol 10:1 als Laufmittel wurden 78.9 mg hellbrauner Rückstand erhalten,

der laut ^1H -NMR den Ethyl- und den *n*-Propylesters beider möglicher Regioisomere **114/115** sowie Anteile an Dihydroxylierungsprodukt **116** enthält.



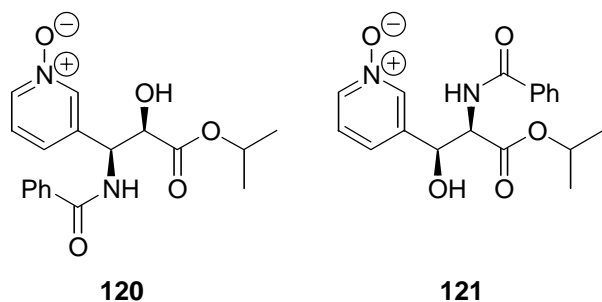
Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-3-(*N*-oxypyridin-2-yl)propionsäureisopropylester (**118**) und (2*R*,3*S*)-2-Benzoylamino-3-hydroxy-3-(*N*-oxypyridin-2-yl)-propionsäureisopropylester (**119**)

Nach AAV 7 wurden 31.3 mg (1.30 eq, 1.30 mmol) Lithiumhydroxid, 16.2 mg (0.044 eq, 0.044 mmol) Kaliumosmatdihydrat, 31.3 mg (0.04 eq, 0.04 mmol) (DHQ)₂PHAL, 207.2 mg (1.00 eq, 1.00 mmol) (*E*)-3-(*N*-Oxy-pyridin-2-yl)-acryl-säure-*i*-propylester (**117**) und 280 mg (1.40 eq, 1.40 mmol) *N*-Brombenzoylamid umgesetzt.

Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Die Aufreinigung erfolgte chromatographisch über Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester/Methanol 8:1→4:1). Man erhielt 104 mg (0.30 mmol, 30 %) einer Mischung der beiden Regioisomere im Verhältnis 43:57 (**118/119**).

$R_f = 0.18$ (Essigsäureethylester/Methanol 8:1) - ^1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz): $\delta = 1.21$ -1.31 (m, 13.8 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ **119,118**), 4.95 (pt, $J = 3.8$ Hz, 1 H, ArCHOH , **118**), 5.10 (hept, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, **118**), 5.16 (hept, 1.3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, **119**), 5.27 (dd, $J^1 = 3.2$ Hz, $J^2 = 8.1$ Hz, 1.3 H, CHOHCO_2 , **119**), 5.47 (d, $J = 4.39$ Hz, 1 H, NH, **118**), 5.63 (ps, 1.3 H, NHCHAr , **119**), 5.64 (dd, $J^1 = 3.0$ Hz, $J^2 = 7.1$ Hz, 1.3 H, CH, **119**), 6.04 (dd, $J^1 = 3.5$ Hz, $J^2 = 9.3$ Hz, 1 H, CH, **118**), 6.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 1.3 H, NH **119**), 7.26-7.55 (m, 11.2 H, H_{arom} , **119,118**), 7.81-7.84 (m, 4.6 H, H_{arom} , **119,118**), 7.93-7.96 (m, 1.3 H, H_{arom} , **119,118**), 8.20-8.28 (m, 3.6 H, H_{arom} , **119,118**), (OH-Protonen nicht sichtbar). - ^{13}C -NMR (CD_3OD , 75 MHz): $\delta = 21.65$ (+, CH_3), 21.72 (+, CH_3), 21.74 (+, CH_3), 21.83 (+, CH_3), 54.14 (+, ArCHNH), 57.39 (+, CO_2CHNH), 69.94 (+, CHMe_2), 70.20 (+, CHMe_2), 71.78 (+, ArCHOH), 71.84 (+, CO_2CHOH), 125.09 (+, C_{arom}), 125.22 (+, C_{arom}), 125.46 (+, C_{arom}), 126.87 (+, C_{arom}), 127.28 (+, C_{arom}), 127.65 (+, C_{arom}), 128.06 (+, C_{arom}), 128.58 (+, C_{arom}), 128.66 (+, C_{arom}), 131.81 (+, C_{arom}), 131.99 (+,

C_{arom}), 133.59 (C_{quart} , C_{phenyl} , **119,118**), 140.07 (+, C_{arom}), 140.20.99 (+, C_{arom}), 147.68 (C_{quart} , C_{pyr}), 148.85 (C_{quart} , C_{pyr}), 166.88 (C_{quart} , CO), 167.85 (C_{quart} , CO), 168.71 (C_{quart} , CO), 171.60 (C_{quart} , CO). - IR (Film): ν = 3272 (s), 2983 (m), 2937 (w), 1732 (s), 1656 (s), 1577 (w), 1335 (w), 1531 (s), 1488 (s), 1434 (s), 1371 (m), 1286 (w), 1227 (s), 1192 (w), 1106 (s), 1077 (w), 1046 (w), 997 (w), 911 (w), 836 (m), 772 (m), 714 (m). - MS (ESI): m/z = 383.0 (20.02 %, MK^+), 367.0 (52.00 %, MNa^+), 345.0 (100.00 %, MH^+), 326.9 (37.40 %, $\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$).



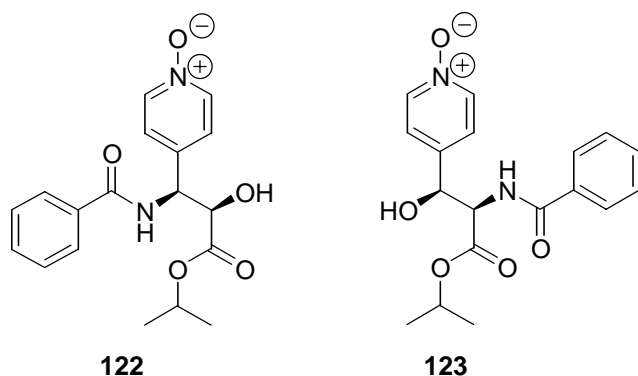
Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-3-(*N*-oxypyridin-3-yl)propionsäureisopropylester (**120**) und (2*R*,3*S*)-2-Benzoylamino-3-hydroxy-3-(*N*-oxypyridin-3-yl)propionsäureisopropylester (**121**)

Nach AAV 7 wurden 15.5 mg (1.30 eq, 0.65 mmol) Lithiumhydroxid, 8.1 mg (0.044 eq, 0.022 mmol) Kaliumosmatdihydrat, 15.6 mg (0.04 eq, 0.02 mmol) (DHQ)₂PHAL, 103.6 mg (1.00 eq, 0.50 mmol) (*E*)-3-(*N*-Oxy-pyridin-3-yl)-acryl-säure-*i*-propylester (**80b**) und 140 mg (1.40 eq, 0.70 mmol) *N*-Brombenzoylamid umgesetzt.

Die Reaktionsmischung wurde gefriergetrocknet, auf Kieselgel aufrotiert und anschließend chromatographisch über Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester/Methanol 6:1) gereinigt. Man erhielt so 107 mg (0.31 mmol, 62 %) einer Mischung der beiden Regioisomeren **120/121** im Verhältnis 50:50.

R_f = 0.1 (Essigsäureethylester/Methanol 8:1) - ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ = 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3 H, CH₃, **120/121**) 1.26-1.34 (m, 9 H, CH(CH₃)₂ **120/121**), 4.73 (d, J = 3.6 Hz, 1 H, ArCHOH, **120**), 5.00-5.16 (m, 3 H, CH(CH₃)₂, **120/121** + CHOHCO₂, **121**), 5.52 (d, 1 H, J = 3.3 Hz, NHCHAr, **121**), 5.70 (d, J = 3.6 Hz, 1 H, NHCHCO₂, **120**), 7.42-7.62 (m, 8 H, H_{arom}, **120/121**), 7.74-7.88 (m, 6 H, H_{arom}, **120/121**), 8.23-8.31 (m, 2 H, H_{arom}, **120/121**), 8.50-8.52 (m, 2 H, H_{arom}, **120/121**), (OH und NH Protonen nicht sichtbar). - ¹³C-NMR (CD₃OD, 75 MHz): δ = 21.93 (+, CH₃), 22.04 (+, CH₃), 22.07 (+, CH₃), 22.14 (+, CH₃), 55.28 (+, ArCHNH), 59.59 (+, CO₂CHNH), 71.07 (+, CHMe₂), 70.15 (+, CHMe₂), 71.40 (+,

ArCHOH), 73.83 (+, CO₂CHOH), 127.61 (+, C_{arom}H), 127.93 (+, C_{arom}H), 128.49 (+, C_{arom}H), 128.69 (+, C_{arom}H), 129.35 (+, C_{arom}H), 129.65 (+, C_{arom}H), 129.73 (+, C_{arom}H), 130.47 (+, C_{arom}H), 134.82 (C_{quart}, C_{phenyl}), 134.84 (C_{quart}, C_{phenyl}), 138.82 (+, C_{arom}), 139.30 (+, C_{arom}), 139.43 (+, C_{arom}), 139.75 (+, C_{arom}), 141.30 (C_{quart}, C_{pyr}), 143.65 (C_{quart}, C_{pyr}), 170.14 (C_{quart}, CO), 170.40 (C_{quart}, CO, **120/121**), 172.59 (C_{quart}, CO). - IR (Film): ν = 3400 (s), 2983 (w), 2929 (w), 1732 (m), 1651 (s), 1533 (s), 1487 (m), 1444 (m), 1283 (m), 1258 (s), 1224 (w), 1103 (s), 1160 (w), 801 (w). - MS (ESI): m/z = 366.9 (15.90 %, MN⁺), 345.0 (100.00 %, MH⁺), 302.8 (9.60 %).



Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-3-(*N*-oxypyridin-4-yl)propionsäureisopropylester (**122**) und (2*R*,3*S*)-2-Benzoylamino-3-hydroxy-3-(*N*-oxypyridin-4-yl)propionsäureisopropylester (**123**)

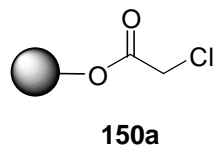
Nach AAV 7 wurden 15.5 mg (1.30 eq, 0.65 mmol) Lithiumhydroxid, 8.1 mg (0.044 eq, 0.022 mmol) Kaliumosmatdihydrat, 15.6 mg (0.04 eq, 0.02 mmol) (DHQ)₂PHAL, 103.6 mg (1.00 eq, 0.50 mmol) (*E*)-3-(*N*-Oxy-pyridin-4-yl)-acryl-säure-*i*-propylester (**81b**) und 140 mg (1.40 eq, 0.70 mmol) *N*-Brombenzoylamid umgesetzt.

Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt (94.5 mg), in dem die Regioisomeren **122/123** laut ¹H-NMR 43:57 vorlagen, wurde chromatographisch über Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester/Methanol 10:1 → 4:1) gereinigt. Man erhielt so 56 mg (0.162 mmol, 32 %) einer Mischung der beiden Regioisomeren **122/123** im Verhältnis 55:45.

R_f = 0.35 (Essigsäureethylester/Methanol 10:1) - ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.15-1.29 (m, 13 H, CH(CH₃)₂ **122/123**), 4.56 (ps, 1 H, ArCHOH, **122**), 5.07 (hept, J = 6.3 Hz, 2.2 H, CH(CH₃)₂ **122/123**), 5.23 (dd, J^1 = 2.4, Hz, J^2 = 9.3 Hz, 1.2 H, CHOHCO₂, **123**), 5.36 (ps, 1.2

H, NHCHAr, **123**), 5.70 (dd, $J^1 = 1.9$, Hz, $J^2 = 8.6$ Hz, 1 H, NHCHCO₂, **122**), 5.92 (s, 1 H, NH, **122**), 6.55 (d, $J = 4.1$ Hz, 1.2 H, NH **123**), 7.31-7.47 (m, 11 H, H_{arom}, **122/123**), 7.71-7.81 (m, 4.4 H, H_{arom}, **122/123**), 7.97-8.16 (m, 4.4 H, H_{arom}, **122/123**), (OH-Protonen nicht sichtbar). - ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 21.06$ (+, CH₃), 21.56 (+, CH₃), 21.70 (+, CH₃), 21.80 (+, CH₃), 54.31 (+, ArCHNH), 57.30 (+, CO₂CHNH), 70.00 (+, CHMe₂), 70.41 (+, CHMe₂), 71.20 (+, ArCHOH), 72.75 (+, CO₂CHOH), 123.95 (+, C_{arom}H), 125.19 (+, C_{arom}H), 127.18 (+, C_{arom}H), 127.25 (+, C_{arom}H), 128.55 (+, C_{arom}H), 128.61 (+, C_{arom}H), 131.93 (+, C_{arom}H), 132.06 (+, C_{arom}H), 133.43 (C_{quart}, C_{phenyl} **122** und **123**), 138.54 (+, C_{arom}NO), 138.69 (+, C_{arom}NO), 141.53 (C_{quart}, C_{pyr}), 143.50 (C_{quart}, C_{pyr}), 167.35 (C_{quart}, CPh), 167.61 (C_{quart}, CPh), 169.21 (C_{quart}, CO₂iPr), 171.28 (C_{quart}, CO₂iPr). - IR (Film): $\nu = 3271$ (s), 3113 (w), 2981 (m), 2931 (w), 1733 (s), 1660 (s), 1532 (m), 1487 (s), 1450 (w), 1282 (m), 1219 (s), 1105 (s), 1079 (m), 838 (m). - MS (PI-DCIMS (NH₃)): $m/z = 345.3$ (11.15 %, MH⁺), 329.3 (100.00 %, MH⁺-¹⁶O), 311.3 (20.05 %, MH⁺-¹⁶O-H₂O).

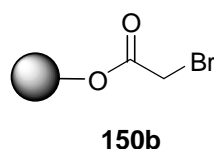
3. Untersuchungen zur polymergebundenen Synthese von Lentiginosin-Derivaten – Experimenteller Teil



Darstellung von Chloressigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**150a**)

10.0 g (1.0 eq, 2.00 mmol) Polyethylenglykol-5000-monomethylether (**147**) wurden in 150 ml abs. Methylenchlorid unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Nach Zugabe von 1.93 g (7.0 eq, 14.0 mmol) Kaliumcarbonat wurde die Suspension auf 0 °C im Eisbad abgekühlt. Über 45 min wurden langsam 1.1 ml (7.0 eq, 1.57 g, 14.0 mmol) Chloracetylchlorid, gelöst in 30 ml abs. Methylenchlorid, zugetropft. Nach weiteren 15 min bei 0 °C wurde das Eisbad entfernt und die Reaktion 20 h bei RT gerührt. Über Celite wurde das ungelöste Kaliumcarbonat abfiltriert und das Filtrat auf ca. 5 ml eingeeengt. Durch Ausfällen mit ca. 250 ml Ether wurden nach Abnutschen und Trocknen im Vakuum 9.81 g (1.9 mmol, 95 %, 100 % Belegung) farbloses Pulver **150a** erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 4.11 (s, 2 H, ClCH_2), 4.33-4.37 (m, 2 H, COOCH_2).

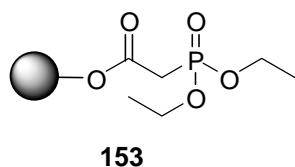


Darstellung von Bromessigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**150b**)

30 g (1.0 eq, 6.00 mmol) Polyethylenglykol-5000-monomethylester (**147**) wurden unter N_2 -Atmosphäre in 200 ml abs. Methylenchlorid gelöst. 4.98 g (6.0 eq, 36.0 mmol) Kaliumcarbonat wurden zugegeben und die Suspension auf 0 °C gekühlt. In einem Zeitraum von 1 h wurden 3 ml (6.0 eq, 5.66 g, 36.0 mmol) Bromacetylchlorid, gelöst in 50 ml abs. Dichlormethan, zugetropft. Nach 23 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung über Celite abgesaugt und mit Methylenchlorid nachgewaschen. Durch

Ausschütteln mit ca. 40 ml 0.5 N Salzsäurelösung wurden Basenreste beseitigt. Die organische Phase wurde anschließend mit ca. 50 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Vom Trockenmittel wurde über Celite abfiltriert, die Methylenchloridlösung am Rotationsverdampfer eingeeengt und in 12 ml Methanol wieder aufgenommen. Durch Zugabe von 600 ml *i*-Propanol wurde das Produkt ausgefällt. Nach Absaugen und Trocknen erhält man 29.3 g (5.6 mmol, 93 %) farbloses Pulver **150b**. Die Bestimmung der Belegung ist in diesem Fall nicht möglich, da der Peak der Methylen-Protonen in Nachbarstellung zum Bromsubstituenten mit den ^{13}C -Satelliten des MeOPEGs zusammenfallen.

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 3.96 (s, 2 H, BrCH_2) (fällt mit ^{13}C -Sat. zusammen), 4.31-4.35 (m, 2 H, COOCH_2).



Darstellung von Diethylphosphonoessigsäure-(ω -methylpolyethylglykol)ester (**153**)

Methode A:

500 mg (1.0 eq, 0.097 mmol) Bromessigsäure-(ω -methylpolyethylglykol)ester (**150b**) wurden in 7 ml Mesitylen aufgeschlämmt. Nach Zugabe von 0.97 ml (50 eq, 1.09 g, 4.85 mmol) Triethylphosphit wurde die Reaktion auf 140 °C Badtemperatur aufgeheizt. Nach 15 h wurde auf RT abgekühlt und der cremefarbene Feststoff in 3-4 ml Methylenchlorid aufgelöst. Langsam ließ man 250 ml Ether zutropfen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 400 mg (0.078 mmol, 80 %, 100 % Belegung) eines hellbeigen Feststoffes **153**.

Methode B:

500 mg (1.0 eq, 0.097 mmol) Bromessigsäure-(ω -methylpolyethylglykol)ester (**150b**) wurden ohne Zusatz von Lösungsmittel in 3 ml (165 eq, 16.06 mmol) aufgeschlämmt und bei einer Badtemperatur von 140 °C 20 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung in wenig Methylenchlorid aufgenommen und anschließend durch Zutropfen von ca. 200 ml Ether ausgefällt. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhielt man 435 mg (0.084 mmol, 87 %, 90 % Belegung) hellbeigen Feststoff **153**.

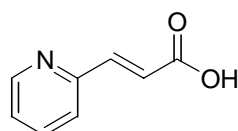
Methode C:

8.53 g (1.0 eq, 1.677 mmol) Chloressigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**150a**) wurden zusammen mit 16 ml (38 eq, 63.7 mmol) Triethylphosphit auf 140 °C erwärmt. Nach 21 h ließ man abkühlen auf RT. Der Rückstand wurde in 5 ml Methylenchlorid aufgenommen und durch Zusatz von 300 ml Ether ausgefällt. Nach Absaugen erhielt man ein farbloses Pulver, das aus 6 ml Ethanol umkristallisiert wurde. Der so erhaltene farblose Feststoff wurde abgesaugt und mit Ether nachgewaschen. Nach Trocknen erhielt man 7.9 g (1.53 mmol, 91 %, 100 % Belegung) **153**.

Methode D:

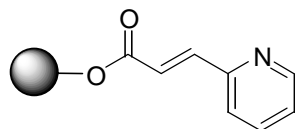
15.6 g (1.0 eq, 3.07 mmol) Chloressigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**150a**) wurden mit 60 ml Triethylphosphit versetzt und auf 160 °C erhitzt. Nach 8 h wurde die Heizquelle entfernt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur etwas Methylenchlorid zugegeben. Durch zupipettieren von insgesamt 700 ml Ether wurde nach Abnutschen und Trocknen 15.46 g farbloses Pulver (3.00 mmol, 98 %, 98 % Belegung) erhalten **153**.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 6 H, CH_2CH_3), 3.00 (d, J = 21.4 Hz, 2 H, CH_2PO) 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 4.08-4.31 (m, 4 H, CH_2CH_3 , COOCH_2).

**361**Darstellung von (*E*)-(2-Pyridyl)acrylsäure (**361**)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 24.4 ml (1.0 eq, 25.6 g, 240 mmol) Pyridin-2-carbaldehyd (**170a**) und 57.44 g (2.3 eq, 560 mmol) Malonsäure in 96 ml abs. Pyridin gelöst und mit 2.4 ml Piperidin versetzt, worauf eine Verfärbung nach dunkelbraun eintrat. Bei 90 °C ließ man 1.5 h rühren, dann wurde die Temperatur für 2 h auf 120 °C erhöht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur versetzte man mit 340 ml Chloroform. Der dabei entstandene Niederschlag wurde abgenutscht und 8 mal mit je 2 ml Chloroform gewaschen. Nach Trocknen erhielt man 9.63 g (64.5 mmol, 27 %) farbloses Pulver, dessen Daten mit denen aus der Literatur¹²⁹ übereinstimmten.

Schmp. 198-199 °C - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.84 (d, J = 15.7 Hz, 1 H, =CH-CO₂), 7.38-7.43 (m, 1 H, H_{Pyr}), 7.61 (d, J = 15.7 Hz, 1 H, =CH-Pyr.) 7.71-7.74 (m, 1 H, H_{Pyr}), 7.83-7.90 (m, 1 H, H_{Pyr}), 8.64-8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1 H, H^6_{Pyr}), 12.63 (bs, 1 H, COOH).

**158**

Darstellung von (*E*)-3-(Pyridin-2-yl)-acrylsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**158**)

Methode A:

Analog zur Methode B zur Darstellung von Zimtsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**151**) wurden 1.5 g (1.00 eq, 0.3 mmol) Polyethylenglykol-5000-monomethylether (**147**) mit 58.1 mg (1.3 eq, 0.39 mmol) (*E*)-(2-Pyridyl)acrylsäure (**361**), 55 mg (1.5 eq, 0.45 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) und 86.7 mg (1.4 eq, 0.42 mmol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in 10 ml abs. Dichlormethan umgesetzt. Nach analoger Aufarbeitung wurden 1.23 g (0.25, 82 %) unbelegtes MEOPEG (**147**) erhalten.

Methode B:

300 mg (1.0 eq, 0.058 mmol) Diethylphosphonoessigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**153**) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 15 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 173 μl (20 eq, 1.16 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) ließ man 5 min bei RT rühren, bevor die Badtemperatur auf 50 °C erhöht wurde. Nach weiteren 15 min wurden 110 μl (20 eq, 1.16 mmol) Pyridinyl-2-carbaldehyd zugegeben. Der Ansatz wurde nach 14 h Reaktionszeit auf RT abgekühlt und anschließend mit Methylenchlorid/Wasser ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Methylenchlorid extrahiert und die organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde in Aceton aufgenommen, einrotiert und getrocknet. Nun wurde das Produkt erneut in 7 ml Dimethylformamid gelöst und anschließend mit 200 ml Ether ausgefällt. Nach Abnutschen und Trocknen erhielt man 147 mg (0.027 mmol, 47 %, 68 % Belegung) schwach gelbes Pulver **158**, bei dem es sich laut Spektrum nur um *trans*-Produkt handelt.

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 3.36-4.40 (m, 2 H, OCH_2), 6.95 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, $=\text{CHCOO}$), 7.31-7.47 (m, 2 H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{arom}}$, $\text{C}^5\text{H}_{\text{arom}}$), 7.67-7.76 (m, 2 H, Pyr-CH=, $\text{C}^3\text{H}_{\text{arom}}$), 8.64-8.66 (m, 1 H, $\text{C}^6\text{H}_{\text{arom}}$).

Methode C:

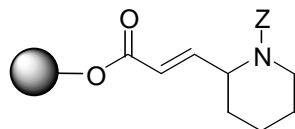
In 7 ml abs. Tetrahydrofuran wurden 46 mg (20 eq, 1.16 mmol) Natriumhydrid (60%ige Suspension in Paraffinöl) bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Es wurden 300 mg (1 eq, 0.058 mmol) Diethylphosphonoessigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**153**), gelöst in 8 ml abs. Tetrahydrofuran, zupipetiert. Zu der so entstandenen weißen Emulsion wurden 110 μl (20 eq, 1.16 mmol) Pyridinyl-2-carbaldehyd zugegeben. Nach 5 min wurde das Eisbad entfernt und die Mischung 34 h auf 70 °C (Badtemperatur) erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung analog zu Methode A aufgearbeitet. Man erhielt so 202 mg (0.037 mmol, 67 %, 90 % Belegung) hellbeiges Pulver **158**, bei dem es sich laut Spektrum nur um *trans*-Produkt handelt.

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 3.37-4.40 (m, 2 H, OCH_2), 7.05 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, $=\text{CHCOO}$), 7.31-7.35 (m, 1 H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{arom}}$), 7.47 (psd, J = 7.53 Hz, $\text{C}^5\text{H}_{\text{arom}}$), 7.72 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, Pyr-CH=), 7.73-7.79 (m, 1 H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{arom}}$), 8.66-8.88 (m, 1 H, $\text{C}^6\text{H}_{\text{arom}}$).

Methode D:

2.01 g (21 eq, 23.1 mmol) Lithiumbromid wurden in einem Schlenk-Kolben unter Vakuum ausgeheizt und anschließend in 200 ml abs. Tetrahydrofuran unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Eine Lösung von 5.67 g (1.0 eq, 1.1 mmol) Diethylphosphonoessigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**153**) in 150 ml abs. THF wurden zugegeben. Nach 5 min Rühren wurden 3.05 ml (20 eq, 22.0 mmol) abs. Triethylamin zugesetzt. Die Zugabe von 2.1 ml (20 eq, 22.0 mmol) Pyridinyl-2-carbaldehyd erfolgte nach weiteren 30 min Rühren. Nach 110 h Reaktionszeit wurde die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde erneut zweimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wusch man mit ges. Natriumchloridlösung und Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde über Celite filtriert. Nach Einengen am Rotationsverdampfer erhielt man einen gelben Feststoff, der in 10 ml Methanol aufgenommen wurde. Zur Ausfällung des Produktes wurden 800 ml *i*-Propanol zugetropft und die Suspension 2 h im Kühlschrank kalt gestellt. Der dann abgesaugte Niederschlag wurde zweimal mit je 40 ml *i*-Propanol gewaschen, trocken gesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 4.9 g (0.95 mmol, 86 %, 95 % Belegung) farbloses Pulver **158**, bei dem es sich laut Spektrum nur um *trans*-Produkt handelt.

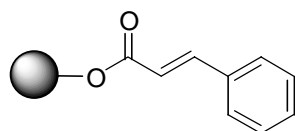
$^1\text{H-NMR}$: δ = 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 3.36-4.40 (m, 2 H, OCH_2), 6.98 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, $=\text{CHCOO}$), 7.31-7.35 (m, 1 H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{Arom}}$), 7.47 (psd, J = 7.53 Hz, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Arom}}$), 7.72 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, PyrCH=), 7.73-7.79 (m, 1 H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Arom}}$), 8.66-8.88 (m, 1 H, $\text{C}^6\text{H}_{\text{Arom}}$).

**159**

Darstellung von rac. (*N*-Benzyloxycarbonyl-piperidin-2-yl)-acrylsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**159**)

Zu 700 mg (1.0 eq, 0.136 mmol) Diethylphosphonoessigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)-ester (**153**), gelöst in 50 ml abs. Tetrahydrofuran, wurden unter Stickstoffatmosphäre 248 mg (21 eq, 2.86 mmol) Lithiumbromid gegeben. Bei Raumtemperatur ließ man rühren, bis eine klare Lösung entstand, erst dann wurden 0.38 ml (20 eq, 275 mg, 2.72 mmol) abs. Triethylamin zugesetzt. Nach weiteren 20 min Rühren erfolgte die Zugabe von 672 mg (20 eq, 2.72 mmol) rac. *Z*-Piperidinylaldehyd, gelöst in 10 ml abs. Tetrahydrofuran. Die Mischung wurde 62 h auf 70 °C (Badtemperatur) erhitzt. Dann wurde am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel größtenteils abgezogen und anschließend in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde weitere dreimal mit Dichlormethan extrahiert und anschließend die organischen Phasen mit 1 M Salzsäure und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde abfiltriert und das Lösungsmittel auf wenige Milliliter eingengt. Durch Ausfällen mit Ether, Absaugen und Trocknen erhielt man 580 mg (0.11 mmol, 40 %, 80 % Belegung) schwach gelbes Pulver **159** mit leichten Verunreinigungen.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.50-1.81 (m, 6 H, CH_2), 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 4.06-4.31 (m, 4 H, CH_2 , OCH_2), 5.04-5.10 (m, 1 H, CHN), 5.14 (s, 2 H, CH_2 -Phenyl), 5.87 (dd, J_1 = 15.8 Hz, J_2 = 4.0 Hz, 1 H, CH=), 6.90 (dd, J_1 = 15.8 Hz, J_2 = 4.0 Hz, 1 H, CH=), 7.29-7.35 (m, 5 H, H_{arom}).

**151**Darstellung von Zimtsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**151**)

Methode A:

1.41 g (21 eq, 16.3 mmol) Lithiumbromid wurden ausgeheizt und in 50 ml abs. Tetrahydrofuran unter Stickstoffatmosphäre gelöst. 4.00 g (1.0 eq, 0.78 mmol) Diethylphosphonoessigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**153**) wurden zusammen mit 100 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Nach Hinzufügen von 2.15 ml (20 eq, 15.54 mmol) abs. Triethylamins ließ man eine halbe Stunde rühren, bevor 1.57 ml (20 eq, 15.54 mmol) Benzaldehyd, gelöst in 50 ml abs. Tetrahydrofuran, zu der Reaktionsmischung gegeben wurden. Die Reaktion wurde nach 64 h bei 63 °C (Badtemperatur) abgebrochen und ein Großteil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Ansatz wurde mit 100 ml Methylenchlorid und 50 ml Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase erneut zweimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 20 ml 1 N Salzsäure und 30 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, anschließend mit Natriumsulfat getrocknet und über Celite filtriert. Nach Abziehen des Methylenchlorids wurde mit 50 ml Methanol das Rohprodukt wieder aufgenommen und anschließend mit 150 ml *i*-Propanol versetzt. Nach Vervollständigung der Fällung im Kühlschrank wurde der Niederschlag abgenutscht, mit *i*-Propanol und Ether gewaschen und getrocknet. Es konnten 3.4 g (0.66 mmol, 84 %, 59 % Belegung) farbloses Pulver **151** isoliert werden.

Methode B:

10 g (1 eq, 2 mmol) Polyethylenglykol-5000-monomethylether (**147**) wurden unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dichlormethan gelöst. 385 mg (1.3 eq, 2.6 mmol) Zimtsäure und 366 mg (1.5 eq, 3 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) wurden zugegeben und aufgelöst. Dann stellte man ein Eisbad unter und setzte 587 mg (1.4 eq, 2.8 mmol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zu. Bei 0 °C wurde 1 h gerührt, dann wurde das Eisbad entfernt. Nach weiteren 19 h bei RT wurde die Reaktion abgebrochen und das entstandene Harnstoffderivat durch Filtrieren über einen Faltenfilter abgetrennt. Man ließ über Nacht im Kühlschrank stehen und filtrierte erneut. Danach wurde das Dichlormethan abgezogen und das zurückbleibende hellgelbe Öl in 10 ml Methanol aufgenommen. Durch Zugabe von

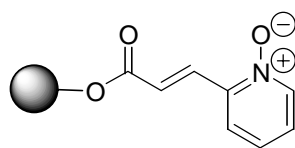
250 ml *i*-Propanol und Stehen lassen im Kühlschrank konnte das Produkt ausgefällt werden. Nach Abnutschen, Nachwaschen mit *i*-Propanol und Ether konnte nach Trocknen 9.28 g (1.8 mmol, 90 %, 100 % Belegung) farbloses Pulver **151** erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 4.35-4.38 (m, 2 H, OCH_2), 6.48 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, CH=), 7.37-7.40 (m, 3 H, H_{arom}), 7.51-7.55 (m, 2 H, H_{arom}), 7.71 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, CH=).

**362**

Darstellung von Dimethyldioxiran¹³⁰ (DMD) (**362**)

In einem Dreihalskolben mit aufgesetzter Claisenbrücke wurden in 127 ml Wasser und 96 ml Aceton 29 g Natriumhydrogencarbonat aufgeschlämmt. Dabei wurde eine heftige Schaumbildung beobachtet. Der Vorlagekolben wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, die Reaktionsmischung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. In 5 Portionen im Abstand von 3 min wurden 60 g Caroate (Kaliummonopersulfat-Tripelsalz) unter kräftigem Rühren zugegeben. 3 min nach der letzten Zugabe wurde Wasserstrahlvakuum angelegt und die entstandene Aceton/Dimethyldioxiranlösung abdestilliert. Dieses Destillat wurde über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und über Molekularsieb 4 A im Tiefkühlfach gelagert. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte im $^1\text{H-NMR}$ nach Umsetzung mit einem Überschuss Thioanisol.

**161**

Versuch der Darstellung von (*E*)-3-(*N*-Oxypyridin-2-yl)acrylsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**161**)

Methode A:

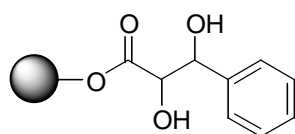
358 mg (1.00 eq, 0.07 mmol, 90 % Belegung) (*E*)-3-(Pyridin-2-yl)-acrylsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**158**) wurden in 0.4 ml (100 eq, 6.99 mmol) Eisessig gelöst und mit 1.4 ml (200 eq, 14.0 mmol) 30 %iger Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Nach 25 h Rühren bei 60 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonatlösung beendet. Nach zweimaliger Extraktion mit Methylenchlorid wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, über Celite abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in ca. 2 ml Methylenchlorid aufgenommen und durch Zusatz von 150 ml Ether ausgefällt. Nach Abnutschen und Trocknen erhält man 127 mg (0.024 mmol, 35 %) elfenbeinfarbenen Feststoff, der laut $^1\text{H-NMR}$ aus Edukt **158** mit einem Belegungsgrad von 67 % besteht.

Methode B:

140 mg (1.00 eq, 0.027 mmol) (*E*)-3-(Pyridin-2-yl)-acrylsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**158**) wurden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und 102 mg (12 eq, 0.32 mmol) 55 %iger *m*-Chlorperbenzoesäure, gelöst in 1.5 ml Methylenchlorid, zugetropft. Nach 25 h unter Rückfluss wurde die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt, mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und die organische Phase einrotiert. Nach Aufnahme in 3 ml Methanol wurde durch Zugabe von ca. 200 ml *i*-Propanol und 8 ml Diethylether ein beigefarbener, flockiger Niederschlag ausgefällt. Man erhielt nach Trocknen 51.4 mg verunreinigtes, unbelegtes MeOPEG **147**. Eine Veränderung des Anteils an Oxidationsmittel führte ebenfalls nur zu nicht eindeutig zuzuordnenden verunreinigten Produkten.

Methode C:

80 mg (1.00 eq, 0.0156 mmol, 94 % Belegung) (*E*)-3-(Pyridin-2-yl)-acrylsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**158**) wurden in 10 ml abs. Methylenchlorid unter Stickstoffatmosphäre gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 720 μ l (10.0 eq, 0.156 mmol) einer 0.217 mol/l Dimethyldioxiranlösung (DMD) **362** in Aceton zugegeben. Nach 1.5 h wurde die Reaktion abgebrochen, die Reaktion auf ein kleines Volumen eingeeengt und mit Diethylether ausgefällt. Man erhielt quantitativ einen Feststoff, der sich laut ^1H -NMR als Edukt **158** mit einem Belegungsgrad von 70 % erwies.

**168a**

Versuch der Darstellung von 2,3-Dihydroxy-3-phenyl-propionsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**168a**)

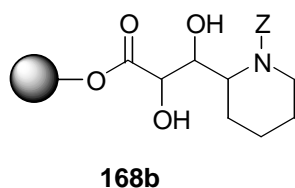
Methode A:

1.36 g AD-mix α und 93 mg (10.0 eq, 1 mmol) Methansulfonamid wurden in 5 ml Wasser und 5 ml *t*-Butanol gelöst. Anschließend wurden bei 0 °C 500 mg (1.00 eq, 0.1 mmol) Zimtsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**151**) zugegeben. Nach 24 h Rühren bei 0 °C wurde mit 122 mg (9.7 eq, 0.97 mmol) Natriumsulfit gequench, noch eine halbe Stunde im Eisbad gerührt und dann auf RT erwärmt. Der Ansatz wurde mit 10 ml Wasser versetzt und mit 20 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde weitere dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert; die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und auf 6 ml Restvolumen eingeeengt. Durch Ausfällen mit ca. 100 ml Diethylether erhielt man 443 mg (0.087 mmol, 87 %) unbelegtes MeOPEG **147** zurück.

Methode B:

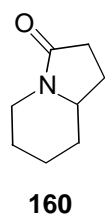
In 1.53 ml Wasser und 1.53 ml *t*-Butanol wurden 9.2 mg (1.0 eq, 0.097 mmol) Methansulfonamid, 40.1 mg (3.00 eq, 0.291 mmol) Kaliumcarbonat, 18.9 mg (0.25 eq, 0.024 mmol) (DHQ)₂PHAL und 191.6 mg (6.00 eq, 0.582 mmol) Kaliumhexacyanoferrat bei RT gelöst. Nach Zugabe von 0.21 ml (0.1 eq, 0.0097 mmol) einer 2.5 %igen Lösung von Osmiumtetroxid in *t*-Butanol wurde 10 min gerührt, bevor die Zugabe von 500 mg (1.00 eq,

0.1 mmol) Zimtsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**151**) erfolgte. Man ließ 23 h bei RT rühren, dann wurde die Reaktion durch Zugabe von 310 mg (12.4 eq, 1.25 mmol) Natriumthiosulfat abgebrochen. Nach Filtration über Faltenfilter wurde in einen Scheidetrichter überführt und nach Zugabe von Dichlormethan mit Wasser ausgeschüttelt. Die blaue wässrige Phase wurde weitere zweimal mit Dichlormethan extrahiert und auf ein kleines Volumen eingengt. Nach Ausfällen mit Diethylether erhielt man 310 mg (0.62 mmol, 62 %) unbelegtes MeOPEG **147**.



Versuch der Darstellung von 2,3-Dihydroxy-3-[(*N*-Benzyloxycarbonyl-piperidin-2-yl)]-propionsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**168b**)

Analog zu Methode A der versuchten Darstellung von 2,3-Dihydroxy-3-phenyl-propionsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**168a**) wurden 700 mg (1.00 eq, 0.132 mmol) (+-)-(*N*-Benzyloxycarbonyl-piperidin-2-yl)-acrylsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**159**) mit 1.85 g AD-mix α umgesetzt. Man erhielt 522 mg farbloses Pulver, das laut $^1\text{H-NMR}$ nur noch zu 15 % mit einer weder als Produkt noch Edukt identifizierbaren Gruppierung belegt war.



Darstellung von Indolizidin-3-on (**160**)

Methode A:

In 23 ml absolutem Methanol wurden 521 mg (1.0 eq, 0.099 mmol) (+-)-(*N*-Benzyloxycarbonyl-piperidin-2-yl)-acrylsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**159**) gelöst. Unter Wasserstoffatmosphäre wurden 10.5 mg (0.1 eq, 0.0099 mmol) Palladium auf Aktivkohle (10%ig) zugegeben. Nach 54 h Rühren bei Raumtemperatur unter Wasserstoff bei

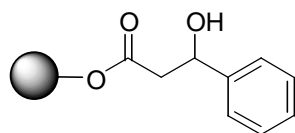
Normaldruck filtrierte man über Celite. Aus der anschließend auf 4 ml eingeeengten Lösung wurde mit 100 ml *i*-Propanol das polymergebundene Substrat ausgefällt. Man erhält 463 mg farblores Pulver, das laut $^1\text{H-NMR}$ keine Doppelbindung mehr enthält und in Bezug auf die Z-Gruppe eine Belegung von 70 % aufweist.

428 mg (1.0 eq, 0.081 mmol) dieser Substanz, gelöst in 25 ml abs. Methanol, wurden dann mit 8.6 mg (0.1 eq, 0.0081 mmol) Palladium auf Aktivkohle (10%ig) unter Zusatz von 81.9 mg (10 eq, 112 μl , 0.81 mmol) abs. Triethylamins in Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck weiter umgesetzt. Man ließ 94 h rühren, filtrierte erneut über Celite und engte die Lösung auf ein Volumen von 4 ml ein. Nach Ausfällen mit 80 ml *i*-Propanol wurde der farblose Niederschlag abgenutscht und getrocknet. Man erhielt 380 mg unbelegten Polyethylenglykolmethylester. Aus dem Filtrat wurde durch Abziehen des Lösungsmittels quantitativ 20.7 mg (0.14 mmol) Indolizidin-3-on (**160**) als farblores Öl gewonnen, dessen Spektrum mit dem der Literatur¹³¹ übereinstimmte.

Methode B:

710 mg (1.00 eq, 0.138 mmol, 95 % Belegung) (*E*)-3-(Pyridin-2-yl)-acrylsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**158**) wurden in 22 ml abs. Methanol gelöst und unter Wasserstoffatmosphäre mit 1.7 mg (0.05 eq, 0.0069 mmol) $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ versetzt. Bei Raumtemperatur wurde 7 d hydriert, dann über Celite vom Katalysator abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen, die Lösung eingeeengt und in etwas Methylenchlorid aufgenommen. Durch Zusatz von Diethylether wurde ein farbloser Niederschlag ausgefällt, der abfiltriert wurde. Nach Trocknen des Niederschlages konnten 689 mg (0.134 mmol, 97 %, 65 % Belegung) Edukt isoliert werden. Das Filtrat wurde eingeeengt und getrocknet. Man erhielt 5 mg farblores Öl, dessen $^1\text{H-NMR}$ mit dem nach Methode A erzeugten Indolizidin-3-on (**160**) übereinstimmte.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 250 \text{ MHz}): \delta = 1.33\text{-}1.40 \text{ (m, 2 H, CH}_2\text{)}, 1.43\text{-}1.63 \text{ (m, 1 H, CH}_2\text{)}, 1.65\text{-}1.71 \text{ (m, 1 H, CH}_2\text{)}, 1.84\text{-}1.90 \text{ (m, 2 H, CH}_2\text{)}, 2.12\text{-}2.26 \text{ (m, 2 H, CH}_2\text{)}, 2.30\text{-}2.39 \text{ (m, 2 H, CH}_2\text{)}, 2.55\text{-}2.67 \text{ (m, 2 H, CH}_2\text{)}, 3.34\text{-}3.46 \text{ (m, 1 H, CHN)}$. - MS (PI-EI MS): 139.0 (76.8 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 138.0 (100.0 %).

**178**

Versuch der Darstellung von 3-Hydroxy-3-phenyl-propionsäure-(ω -methylpolyethylen-glykol)ester (**178**)

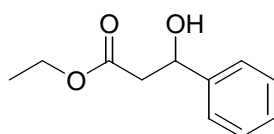
Zu dem unter Stickstoff vorgelegten, mit etwas Jod aktivierten Zinkpulver, wurden langsam die Halogenessigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester **150a** bzw. **150b**, gelöst in 10-30 ml abs. Tetrahydrofuran, zugegeben. Nach 1 h Behandlung nach in Tabelle 21 angegebener Methode wurde frisch destillierter Benzaldehyd, gelöst in abs. Tetrahydrofuran, zugegeben. Anschließend ließ man bei in Tabelle 21 aufgeführter Methode rühren.

Tabelle 21: Bedingungen der durchgeführten *Reformatsky*-Reaktionen

Nr	Edukt (1 eq)	Ansatzgröße	Benzaldehyd	Zink	Methode	t
1	150a	300 mg (0.06 mmol)	8eq (47 μ l)	6 eq (22.8 mg)	Rühren bei RT	12 h
2	150b	300 mg (0.06 mmol)	12 eq (70.5 μ l)	6 eq (22.8 mg)	Rückfluss	18 h
3	150a	300 mg (0.06 mmol)	12 eq (70.5 μ l)	6 eq (22.8 mg)	Rückfluß	18 h
4	150b	500 mg (0.10 mmol)	4eq (39 μ l)	5 eq (31.9 mg)	Ultraschallbad	18 h
5	150a	300 mg (0.06 mmol)	5 eq (30 μ l)	6 eq (23.1 mg)	Ultraschallbad	18 h

Nach Abbruch der Reaktion wurde die Suspension über Celite abfiltriert und mit Methylenchlorid nachgewaschen. Der Großteil des Tetrahydrofurans wurde am

Rotationsverdampfer abgezogen und zweimal mit Titriplex III-Lösung (0.5 g/100 ml Wasser, pH ~ 4) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und über Celite filtriert, eingengt und in etwas Methylenchlorid wieder aufgenommen. Das Polyethylenglykolderivat wurde durch Zusatz von Ether ausgefällt und vor dem Absaugen die Fällung im Kühlschrank vervollständigt. Nach Abnutschen wurde das farblose Pulver getrocknet. In allen Fällen konnte nur das ursprünglich eingesetzte Halogenderivat **150a** bzw. **150b** zurückgewonnen werden.

**179**

Darstellung von 3-Hydroxy-3-phenyl-propionsäureethylester (**179**) ohne PEG-Zusatz

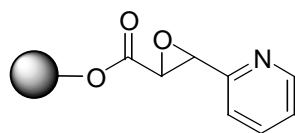
In einem Stickstoffkolben wurden 340 mg (1.3 eq, 5.2 mmol) Zinkstaub ausgeheizt und in noch warmem Zustand mit etwas Jod versetzt. Über einen Tropftrichter wurden unter Stickstoffatmosphäre 0.5 ml einer Lösung von 443 μ l (1.0 eq, 668 mg, 4.0 mmol) Bromessigsäureethylester in 10 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Unter Rühren im Ultraschallbad wurde nach 10 min Rühren zu der entstehenden weißen Suspension langsam der restliche Inhalt des Tropftrichters zugetropft. Die sich grün färbende Reaktionsmischung wurde weitere 70 min im Ultraschallbad gerührt, bevor eine Lösung von 485 μ l (1.2 eq, 509 mg, 4.8 mmol) Benzaldehyd in 7 ml Tetrahydrofuran zugetropft wurde. Die sich gelb verfärbende Reaktionsmischung wurde nach 5 h mit 1 M Salzsäure unter Eiskühlung angesäuert bis eine klare gelbe Lösung entstanden war. Diese wurde mit Methylenchlorid dreimal extrahiert und die organischen Phasen mit Wasser gewaschen. Anschließend wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) konnten insgesamt 453 mg (2.3 mmol, 58 %) 3-Hydroxy-3-phenyl-propionsäureethylester (**179**) als farbloses Öl isoliert werden, dessen Protonenspektrum mit dem der Literatur¹³² übereinstimmt.

R_f = 0.13 (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1). - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3), 2.69-2.73 (2 d, J = 4.6 Hz, J = 8.3 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$), 3.23 (bs, 1H, OH), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 5.11 (dd, J^1 = 4.6 Hz, J^2 = 8.3 Hz, 1 H, CH), 7.26-7.38 (m, 5 H, H_{arom}).

Versuch der Darstellung von 3-Hydroxy-3-phenyl-propionsäureethylester (**179**) unter Zusatz von Dimethyl-PEG 4000

327 mg (2.5 eq, 5 mmol) Zinkstaub wurden in einem Stickstoffkolben ausgeheizt und mit etwas Jod versetzt. 1.0 g (0.05 eq, 0.25 mmol) Polyethylenglykoldimethylether 4000 (Polyethylenglykol DME 4000, aus Laborversuch bei Clariant GmbH, Werk Gendorf, Division FUN BU II, AG, Dr. Pfüller, 26.5.2000) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 30 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit 222 μ l (1.0 eq, 334 mg, 2.0 mmol) Bromessigsäureethylester versetzt. 1 ml dieser Lösung wurde nun über einen Tropftrichter zu dem Zink im Ultraschallbad zugegeben. Unter Rühren im Ultraschallbad wurde der Rest über den Zeitraum von 25 min zugetropft. Die graue Suspension wurde 90 min weiter gerührt, bevor 400 μ l (2.0 eq, 424 mg, 4.0 mmol) frisch dest. Benzaldehyd, gelöst in 10 ml abs. THF, langsam zugetropft wurden. Nach 21 h erfolgte der Abbruch der Reaktion. Unter Eiskühlung wurde die Reaktionsmischung mit 1 N Salzsäure angesäuert und mit dreimal je 70 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, über Celite filtriert und auf 3 ml eingengt. Der Polyethylenglykol-dimethylether wurde durch Zugabe von 200 ml Ether ausgefällt und über eine Fritte abgesaugt. Das Filtrat wurde einrotiert und über Flash-Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Petrolether/Essigsäureethylester 4:1). Es konnten neben nicht umgesetztem Edukt auch leicht verunreinigte 27.2 mg (0.14 mmol, <7 %) 3-Hydroxy-3-phenyl-propionsäureethylester (**179**) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.13$ (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3), 2.69-2.73 (2 d, $J = 4.6$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$), 3.23 (bs, 1 H, OH), 4.16 (q, $J = 7.2$, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 5.11 (dd, $J^1 = 4.6$ Hz, $J^2 = 8.3$ Hz, 1 H, CH), 7.26-7.38 (m, 5 H, H_{arom}).

**173**

Versuch der Darstellung von 3-(2-Pyridinyl)-2,3-epoxypropionsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**173**)

Methode A:

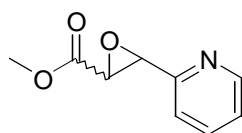
1.5 g (1.0 eq, 0.29 mmol) Bromessigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester **150b** wurden unter Stickstoffatmosphäre mit 138 μ l (5.0 eq, 155 mg, 1.45 mmol) Pyridinyl-2-carbaldehyd versetzt. Um eine homogene Lösung herzustellen, gab man 10 ml abs. *t*-Butanol und 10 ml abs. Methylenchlorid zu. Anschließend wurde eine aus 23 mg (2.0 eq, 0.58 mmol) Kalium und 4.5 ml abs. *t*-Butanol frisch hergestellte Butanolatlösung zugetropft. Die grün-gelbe Lösung wurde 17 h bei RT gerührt, bevor ein Großteil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer abgezogen wurde. Der Rückstand wurde in 15 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 20 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über Celite abgesaugt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde in 7 ml Methanol aufgenommen und mit 300 ml *i*-Propanol 0.98 g farbloses Pulver ausgefällt, bei dem es sich laut NMR-Spektrum um unbelegtes MeOPEG **147** handelte.

Methode B:

Analog zu Methode A wurde die Reaktion in 15 ml abs. Methanol anstelle von 10 ml abs. *t*-Butanol und 10 ml abs. Methylenchlorid durchgeführt. Mit dieser Methode wurden 1.28 g unbelegtes MeOPEG **147** erhalten.

Methode C:

300 mg (1.0 eq, 0.059 mmol) Chloressigsäure-(ω -methylpolyethylenglykol)ester (**150a**) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 80 ml abs. Acetonitril gelöst und auf -40 °C abgekühlt. Es wurden 354 μ l (1.0 eq, 0.059 mmol) $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ -Lösung (0.5 M in Toluol) und, nach 1 h Rühren, 37 μ l (6.6 eq, 0.389 mmol) Pyridin-2-carbaldehyd zugegeben. Nach 17 h wurde die Reaktionsmischung mit 20 ml Wasser gequencht und viermal mit je 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, über Celite filtriert, eingengt und in 5 ml Methanol aufgenommen. Nach dem Ausfällen mit *i*-Propanol wurde abgesaugt. Nach Trocknen erhielt man 90 mg unbelegtes MeOPEG **147**.

**171/172**

Darstellung von Methyl-3-(2-pyridinyl)-2,3-epoxypropanoat (**171/172**)

Methode A:

92.2 μl (1.0 eq, 153 mg, 1.0 mmol) Methylbromoacetat **169** und 95 μl (1.0 eq, 107 mg, 1.0 mmol) Pyridinyl-2-carbaldehyd **170a** wurden in 1 ml abs. Methanol gelöst und im Wasserbad auf 14 °C gekühlt. Eine frisch bereitete Lösung aus 39 mg (1.0 eq, 1.0 mmol) Kalium in 2.87 ml *t*-Butanol wurde zugetropft. Es konnte eine Gelbfärbung der Reaktionslösung und das Ausfallen eines Feststoffes beobachtet werden. Nach 1.5 h Rühren bei 15 °C wurde die Reaktion abgebrochen, die Mischung eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 3:1). Man erhielt das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 11 % (20 mg, 0.11 mmol) in einem (laut ^1H -NMR) *cis:trans*-Verhältnis von 1.3:1.

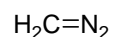
Methode B:

Analog zu Methode A wurden 111 μl (1.0 eq, 167 mg, 1.0 mmol) Ethylbromoacetat **174**, 95 μl (1.0 eq, 107 mg, 1.0 mmol) Pyridinyl-2-carbaldehyd in 1 ml abs. Methanol mit 39 mg (1.0 eq, 1.0 mmol) Kalium in 2.87 ml *t*-Butanol gelöst umgesetzt. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 3:1 als Laufmittel wurden als einziges Produkt 6.6 mg (0.03 mmol, 3 %) Methyl-3-(2-pyridinyl)-2,3-epoxypropanoat (**171/172**) in einem *cis:trans*-Verhältnis von 1:2.5 erhalten, dessen Spektrum mit dem der Literatur¹³³ übereinstimmte.

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.60 (s, 3 H^{cis} , CH_3), 3.74 (d, J = 1.6 Hz, 1 H^{trans} , CHCO_2Me), 3.38 (s, 3 H^{trans} , CH_3), 3.90 (d, J = 4.36 Hz, 1 H^{cis} , CHCO_2Me), 4.24 (d, J = 1.6 Hz, 1 H^{trans} , CH-Pyr), 4.37 (d, J = 4.36 Hz, 1 H^{cis} , CH-Pyridin), 7.22-7.31 (m, 4 $\text{H}^{\text{cis/trans}}$, H_{arom}), 7.5N-7.54 (m, 1 H^{cis} , H_{arom}), 7.67-7.74 (m, 2 $\text{H}^{\text{cis/trans}}$, H_{arom}), 8.50-8.65 (m, 2 $\text{H}^{\text{cis/trans}}$, H_{arom}).

4. Neue Synthesestrategien zur Darstellung von Negamycin und Sperabillin – Experimenteller Teil

4.1 Untersuchungen zum Aufbau von β - ϵ -Diamino- δ -hydroxyhexansäure über cyclische β -Aminosäuren

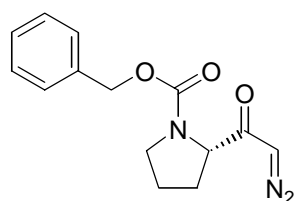


363

Darstellung von Diazomethan (**363**): AAV8

26 ml 40 %ige Kaliumhydroxidlösung (2.55 eq, 185 mmol) wurden mit 75 ml Ether überschichtet und auf 0 °C gekühlt. Unter intensivem Rühren wurden spatelweise 7.5 g (1.0 eq, 72.8 mmol) *N*-Nitrosomethylharnstoff zugegeben. Nach der letzten Zugabe ließ man ca. 10 min ohne Rühren die Phasen im Erlenmeyerkolben trennen. Die Etherphase wurde abdekantiert und bei 0 °C über wenig KOH getrocknet.

4.1.1 Prolin als Ausgangsmaterial



290

Darstellung von (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-diazo-acetyl-pyrrolidin (**290**)

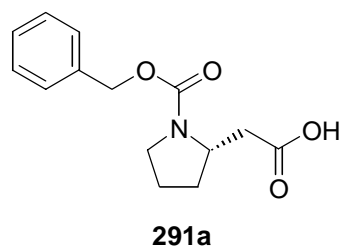
Methode A:

3.0 g (1.0 eq, 12.04 mmol) (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-prolin¹³⁴ (**289**) wurden in 30 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend ließ man nach Zugabe von 16.8 ml (10 eq, 120.4 mmol) abs. Triethylamin 10 min rühren, bevor man tropfenweise

4.7 ml (5.0 eq, 60.2 mmol) Methansulfochlorid zugab. Um den ausfallenden Feststoff in Lösung zu bringen, wurden weitere 20 ml abs. Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach 20 min Rühren bei 0 °C wurde die Mischung über eine Fritte abgesaugt, mit ca. 100 ml Tetrahydrofuran nachgewaschen und die Lösung erneut auf 0 °C gekühlt. Langsam wurden 45 ml der nach AAV8 hergestellten Diazomethanolösung **363** zugegeben. Nach 2.5 h Reaktionszeit wurde das Eisbad entfernt und noch 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Vernichtung des überschüssigen Diazomethans wurde vorsichtig - unter Kühlung - mit verdünnter Essigsäure auf pH = 4 angesäuert. Die Mischung wurde mit 300 ml Ether ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde erneut mit 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, 25 ml ges. Natriumchloridlösung und 40 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und getrocknet. Man erhielt 3.17 g (11.6 mmol, 96 %) oranges Öl als Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung für die Umlagerung eingesetzt wurde.

Methode B:

1.00 g (1.0 eq, 4.01 mmol) Z-Prolin wurden in 20 ml abs. Ether gelöst und auf -15 °C (Eis/Kochsalzmischung) abgekühlt. Man gab 0.56 ml (1.0 eq, 4.01 mmol) abs. Triethylamin zu, bevor man langsam 0.52 ml (1.0 eq, 4.01 mmol) Chlorameisensäureisobutylester, gelöst in 10 ml abs. Ether, langsam zutropfen ließ. Bei -15 °C wurde 15 min gerührt, bevor das Kältebad entfernt wurde und nach kurzem Rühren bei RT der ausgefallene Feststoff durch Absaugen über eine Fritte abgetrennt wurde. Das Filtrat wurde erneut auf -15 °C gekühlt und langsam mit einer aus 15.0 g *N*-Nitrosomethylharnstoff, 15 ml Ether und 52.5 ml 40 %iger Kaliumhydroxidlösung nach AAV8 dargestellten Diazomethanolösung **363** versetzt. Innerhalb von 3.5 h ließ man bis auf 5 °C auftauen. Durch Zugabe von verdünnter Essigsäure wurde pH = 6 erreicht. Dann wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und ges. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels wurde quantitativ die gewünschte Diazoverbindung **290** erhalten, die ohne weitere Reinigung zur Umlagerung verwendet wurde.



Darstellung von (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl-essigsäure (**291a**)

Methode A:

In einem durch Alu-Folie gegen Lichteinfall geschützten Kolben wurden 58.9 mg (0.95 eq, 0.556 mmol) Natriumcarbonat, 33.4 mg (0.23 eq, 0.135 mmol) Natriumthiosulfat-Pentahydrat und 24.4 mg (0.18 eq, 0.105 mmol) Silberoxid in 4 ml Wasser aufgeschlämmt und auf 50 °C (Badtemperatur) erwärmt. 160 mg (1.0 eq, 0.585 mmol) (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-diazo-acetyl-pyrrolidin (**290**) (Rohprodukt), gelöst in 2 ml Dioxan, wurden zugegeben und die Badtemperatur auf 120 °C erhöht. Nach 12 h wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser versetzt und anschließend mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die Wasserphase wurde mit 2 N Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Anschließend wurde mit je 30 ml Chloroform fünfmal extrahiert. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 15:1) wurden 40 mg (0.152 mmol, 26 %) schwach gelbes Öl **291a** isoliert.

Methode B:

195 mg (1.0 eq, 0.713 mmol) (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-diazo-acetyl-pyrrolidin (**290**) (Rohprodukt) wurden in 14 ml Tetrahydrofuran/Wasser 9:1 unter Stickstoffatmosphäre in einem mit Alu-Folie umwickelten Kolben gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 17.4 mg (0.11 eq, 0.078 mmol) Silbertrifluoracetat, gelöst in 196 µl (2.5 eq, 180.3 mg, 1.78 mmol) *N*-Methylmorpholin (NMM), zugegeben. Man ließ das Eisbad langsam auftauen, nach 6 h wurde das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer abgezogen, die Reaktionsmischung mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Ansäuern der wässrigen Phase mit 1 N Salzsäure auf pH = 2 wurde fünfmal mit Essigsäureethylester extrahiert, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, einrotiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Chromatographie über Flash-Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 15:1) wurden 111 mg (0.42 mmol, 59 %) Produkt **291a** isoliert.

Methode C:

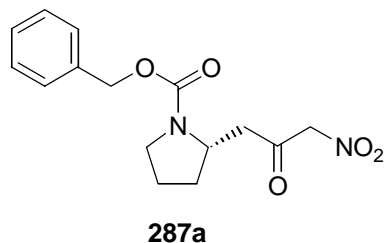
127 mg (1.0 eq, 0.465 mmol) (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-diazo-acetyl-pyrrolidin (**290**) (Rohprodukt) wurden in 27 ml Tetrahydrofuran/Wasser 2:1 gelöst. Der Kolben wurde durch Alu-Folie vor Lichteinfall geschützt. Es wurden 82.9 mg (1.05 eq, 0.487 mmol) Silbernitrat zugegeben und man ließ 4 h bei RT rühren, bevor ein Großteil des Tetrahydrofurans am Rotationsverdampfer abgezogen wurde. Die verbleibende wässrige Lösung wurde mit 20 ml Wasser versetzt und fünfmal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Einengen wurde das Rohprodukt durch Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 17:1) gereinigt. Man erhielt 56.2 mg (0.213 mmol, 46 %) eines farblosen Öls.

Methode D:

Es wurden 472 mg (1.0 eq, 1.73 mmol) (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-diazo-acetyl-pyrrolidin (**290**) (Rohprodukt) in einer Quarzglasbelichtungsapparatur (Fassungsvermögen ca. 150 ml, Wasserkühlung, Umpumpeffekt durch Rührfisch) in entgastem Tetrahydrofuran/Wasser 8:2 gelöst. Das Edukt wurde 1.5 h mit einer Hanau-TNN low-pressure-Quecksilber Lampe 15/32 (15 W) bestrahlt. Ein Großteil des Tetrahydrofurans wurde am Rotationsverdampfer abgezogen. Die wässrige Lösung wurde anschließend mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und zweimal mit Ether extrahiert. Anschließend wurde mit 2 N Salzsäure auf pH = 1 angesäuert und mit je 50 ml Chloroform dreimal ausgeschüttelt. Nach Trocknen des Rohproduktes über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengen wurde über Flash-Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Chloroform/Methanol 20:1). Man erhielt 246 mg (0.93 mmol, 53 %) schwach gelbes Öl.

$R_f = 0.16$ (Chloroform/Methanol 20:1) - $[\alpha]_D^{20} = -2.73$ ($c = 0.33$, Chloroform) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.82\text{--}2.12$ (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHN}$), $2.33\text{--}2.66$ (m, 1 H, CH_2COO), $2.81\text{--}3.05$ (m, 1 H, CH_2COO), $3.41\text{--}3.64$ (m, 2 H, CH_2N), $4.20\text{--}4.31$ (m, 1 H, CHN), 5.13 (s, 2 H, CH_2Ph), $7.30\text{--}7.37$ (m, 5 H, H_{Phenyl}). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): teilweise Signalverdopplung durch Rotamere: 21.52, 22.78, 23.57 (-, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.71, 31.01, 31.39 (-, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHN}$), 38.77 (-, CH_2COOH), 46.56 (-, CH_2N), 53.87, 54.49 (+, CHN), 66.94 (-, $\text{CH}_2\text{-Phenyl}$), 127.90 (+, $\text{C}_{\text{Phenyl}}^4$), 128.01 (+, $\text{C}_{\text{Phenyl}}^{3/5}$), 128.52 (+, $\text{C}_{\text{Phenyl}}^{2/6}$), 136.71 (C_{quart} , $\text{C}_{\text{Phenyl}}^1$), 155.02 (C_{quart} , NCOO), 175.92 (C_{quart} , COOH). - MS (CI, PI-DCIMS): $m/z = 281.3$

(57.6 %, $M+NH_4^+$), 264.3 (100.0 %, MH^+), 220.3 (7.5 %), 130.2 (30.2 %). - IR(KBr): ν = 3461 (w), 2975 (m), 2956 (m), 2883 (w), 2361 (w), 2338 (w), 1701 (s), 1685 (m), 1420 (s), 1359 (s), 1339 (m), 1188 (m), 1121 (m), 769 (w), 749 (w), 698 (w).



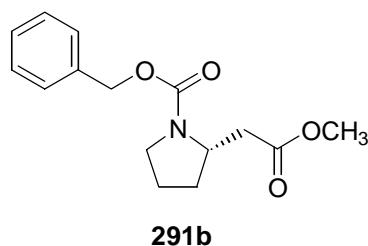
Darstellung von (S)-N-Benzyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl-(3'-nitro-2'-propanon) (**287a**)

36 mg (1.00 eq, 0.137 mmol) homologisiertes Z-Prolin **291a** wurden in 6 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit 67.8 mg (3.05 eq, 0.418 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) 5 min bei RT und 1 h unter Rückfluß gerührt. Danach ließ man auf RT abkühlen.

Parallel dazu wurden 22 μ l (30.5 eq, 4.18 mmol) abs. Nitromethan in 1.5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und 28 mg (5.0 eq, 0.697 mmol) einer 60 %igen Natriumhydrid-Suspension in Paraffinöl zugegeben. Zu dieser Lösung wurde nun die mit CDI aktivierte Carbonsäure zugetropft und erneut refluxiert. Nach 17 h wurde die Reaktion durch Zusatz von 20 ml Wasser abgebrochen, das Reaktionsgut mit Ether ausgeschüttelt und die Wasserphase mit 2 N Salzsäure auf pH = 2 gebracht. Danach wurde die Wasserphase mit je 30 ml Essigsäureethylester fünfmal extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über Flash-Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 1:1 gereinigt. Man erhielt 29.5 mg (0.086 mmol, 70 %) gelbes Öl.

R_f = 0.45 (Petrolether/Essigsäureethylester 1:1) - $[\alpha]_D^{20}$ = -26.4 (c = 1.1, Chloroform) - 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 1.65-1.77 (m, 1 H, CH_2CH_2CHN), 1.82-1.92 (m, 2 H, CH_2CH_2CHN , CH_2CH_2CHN), 2.08-2.24 (m, 1 H, CH_2CH_2CHN), 2.64 (dd, J^1 = 15.9 Hz, J^2 = 4.9 Hz, 1 H, $CHCH_2CO$), 3.06 (dd, J^1 = 15.9 Hz, J^2 = 7.1 Hz, 1 H, $CHCH_2CO$), 3.36-3.52 (m, 2 H, CH_2N), 4.17-4.27 (m, 1 H, CHN), 5.03-5.15 (3 H, m, CH_2 Phenyl, CH_2NO_2), 5.25-5.40 (m, 1 H, CH_2NO_2), 7.35 (ps, 5 H, H_{phenyl}). - ^{13}C -NMR (63 MHz, $CDCl_3$): 23.69 (-, NCH_2CH_2), 31.43 (-, $NCHCH_2CH_2$), 46.54 (-, $NCHCH_2CO$), 54.05 (+, NCH), 60.42 (-,

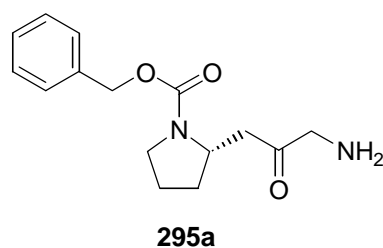
NCH₂), 66.97 (-, CH₂Ph), 83.20 (-, CH₂NO₂), 127.90 (+, C_{arom}), 128.10 (+, C_{arom}), 128.55 (+, C_{arom}), 136.61 (C_{quart}, C_{arom}), 155.07 (C_{quart}, CO₂CH₂Ph), 194.43 (C_{quart}, CO). IR(Film): ν = 3334 (s), 2957 (s), 2883 (m), 2634 (w), 1681 (s), 1554 (m), 1446 (s), 1359 (s), 1188 (m), 1119 (m), 981 (w), 744 (w), 698 (m). - MS (PI-DCIMS (NH₃)): m/z = 324.2 (17.4 %, M+NH₄⁺), 307.2 (2.1 %, MH⁺), 262.2 (100.0 %).



Darstellung von (2S)-N-Benzyloxycarbonyl-2-methoxycarbonylmethyl-pyrrolidin (**291b**)

2.2 g (1.00 eq, 8.0 mmol) (S)-N-Benzyloxycarbonyl-2-diazo-acetyl-pyrrolidin (**290**) (Rohprodukt), wurden in 20 ml abs. Methanol gelöst und unter Lichtausschluß mit 324 mg (0.2 eq, 1.6 mmol) Silberoxid versetzt. Nach 23 h Rückfluß wurde die Reaktionsmischung nach Abkühlen auf RT filtriert und einrotiert. Eine anschließende Chromatographie über Kieselgel mit Chloroform/Methanol 400:4→200:20 ergab 1.63 g (5.89 mmol, 74 %) des gewünschten Produktes **291b**, dessen Spektrum mit dem aus der Literatur übereinstimmt.¹³⁵

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.75-1.92 (m, 3 H, CH₂), 1.96-2.15 (m, 1 H, CH₂), 2.35 (dd, J^1 = 9.5 Hz, J^2 = 15.1 Hz, 1 H, CH₂CO₂), 2.89 (ddd, J^1 = 46.8 Hz, J^2 = 15.1 Hz, J^3 = 3.2 Hz, 1 H, CH₂CO₂), 3.42 (t, J^1 = 6.1 Hz, 2 H, CH₂N), 3.62-3.65 (m, 3 H, OCH₃), 4.19-4.28 (m, 1 H, NCH), 5.12-4.14 (m, 2 H, CH₂Ph), 7.27-7.38 (m, 5 H, H_{arom}).



Versuch der Darstellung von (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl-(3'-amino-2'-propanon) (**295a**)

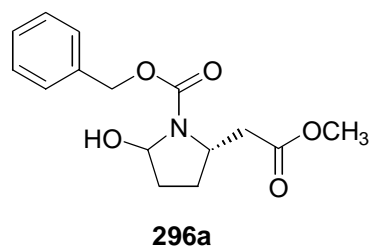
Methode A:

50 mg Nickel/Aluminium-Legierung wurden in 1.5 ml Wasser aufgeschlämmt und mit 60 mg Natriumhydroxid versetzt. Nach 1 h Rühren bei 70 °C ließ man auf RT abkühlen. Es wurde fünfmal mit je 1.5 ml Wasser, anschließend zweimal mit je 1 ml Essigsäure/Essigsäureanhydrid 9:1 gespült. Das so erhaltene *Raney*-Nickel wurde in 2 ml der Essigsäure/Essigsäureanhydridlösung aufgeschlämmt. Unter Stickstoffatmosphäre wurden nun 26.5 mg (1.00 eq, 0.091 mmol) (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl-(3'-nitro-2'-propanon) (**287a**), gelöst in 1.5 ml Essigsäure/Essigsäureanhydridlösung, zugegeben. Unter Wasserstoffatmosphäre wurde bei RT gerührt bis in der DC-Kontrolle kein Edukt mehr sichtbar war. Nach Filtration und Einengen erhielt man 46 mg eines nicht eindeutig identifizierbaren Produktes.

Die analoge Durchführung unter Einsatz von 70 bar Wasserstoffdruck führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt.

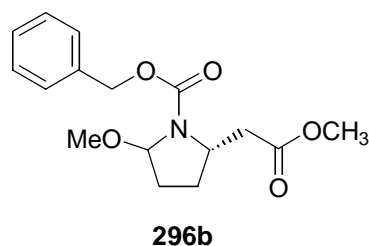
Methode B:

20.2 mg (1.00 eq, 0.066 mmol) (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl-(3'-nitro-2'-propanon) (**287a**) wurden in 3 ml Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Langsam wurden 0.8 ml Titantrichlorid (15 %ige Lösung in 10 %iger Salzsäure) bis zur bleibenden Violettfärbung der Reaktionsmischung zugetropft. Nach 1 h wurde ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt bis pH = 8 erreicht wurde. Nach Abnutschen über Celite und Nachwaschen mit Methanol wurde das Lösungsmittel abrotiert. Anschließend wurde dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedunstet. Man erhielt 11.1 mg eines nicht als gewünschtes Produkt identifizierbaren gelben Öls.



Versuch der Darstellung von (5*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-hydroxy-5-methoxycarbonylmethyl-pyrrolidin (**296a**)

50 mg (1.00 eq, 0.18 mmol) (2*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-methoxycarbonylmethyl-pyrrolidin (**291b**) wurden in 1 ml abs. Dichlormethan gelöst. Dazu wurden 4.97 ml (6.00 eq, 1.08 mmol) einer zuvor hergestellten 3,3-Dimethyldioxiran-Lösung in Aceton zugefügt. Nach 3 d rühren bei RT wurde das Lösungsmittel abgezogen. Nach Chromatographie über Flash-Kieselgel (Laufmittel Chloroform) konnte eine Fraktion mit 20.7 mg und eine mit 13.4 mg isoliert werden, die beide nicht dem gewünschten Produkt entsprachen.



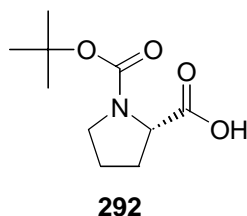
Versuch der Darstellung von (5*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-methoxy-5-methoxycarbonylmethyl-pyrrolidin (**296b**)

Methode A:

42.0 mg (1.00 eq, 0.15 mmol) (2*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-methoxycarbonylmethyl-pyrrolidin (**291b**) und 36.2 mg (0.58 eq, 0.087 mmol) Tetrabutylammonium-*p*-toluolsulfonsäuresulfonat wurden in 8 ml abs. Methanol gelöst. An Graphitelektroden wurde eine Spannung von 14 V angelegt und bei einem Strom von 0.14 A 10 min elektrolysiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen, erneut abrotiert und sodann mit Essigsäureethylester über Kieselgel, das zuvor mit Triethylamin desaktiviert worden war, filtriert, um das Leitsalz abzutrennen. Nach Entfernen des Lösungsmittels konnten 14.5 mg Zersetzungsprodukte isoliert werden.

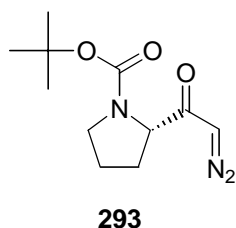
Methode B:

19.9 μl (1.00 eq, 18.2 mg, 0.15 mmol) 2,4,6-Collidin wurden in 0.15 ml abs. entgastem Methanol gelöst und 44.3 μl (3.00 eq, 89.2 mg, 0.45 mmol) Bromtrichlormethan zugesetzt. Eine Lösung von 41.7 mg (1.00 eq, 0.15 mmol) (2*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-methoxycarbonylmethyl-pyrrolidin (**291b**) in 0.3 ml abs. entgastem Methanol wurde zugetropft und die Reaktionsmischung bei 55 °C Badtemperatur 18 h gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 6 ml ges. Ammoniumchloridlösung zugesetzt und dreimal mit je 10 ml Dieethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhielt 33.4 mg (0.12 mmol, 80 %) Edukt zurück.

Darstellung von (*S*)-*N*-*t*-Butyloxycarbonyl-prolin (**292**)

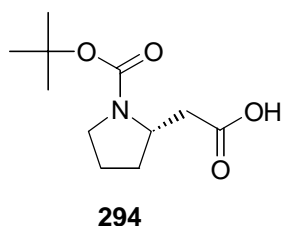
Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von 10 g (*S*)-Prolin **20** (1.0 eq, 0.09 mol) in 200 ml abs. Dichlormethan wurden 16.5 ml abs. Triethylamin (1.33 eq, 0.12 mmol) zugegeben. Über einen Zeitraum von 10 min wurden 27.2 g (1.44 eq, 0.13 mol) Di-*t*-butyl-dicarbonat, gelöst in 10 ml abs. Dichlormethan, zugetropft. Man ließ die Reaktionsmischung 2.5 h bei 0 °C rühren. Durch Zugabe von 50 ml gesättigter Zitronensäure wurde die Reaktion beendet. Man überführte die Mischung in einen Scheidetrichter und trennte die Phasen. Die wässrige Phase wurde erneut einmal mit ca. 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 50 ml ges. Natriumchloridlösung und einmal mit 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Nach Kristallisation aus Essigsäureethylester/Hexan erhielt man (9.68 g, 45.0 mmol, 50 %) literaturbekanntes Produkt.¹³⁶

Schmp. 138-140 °C - R_f = 0.36 (Essigsäureethylester/Methanol 1:1) - ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.40-1.53 (m_{rot} , 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.87-2.27 (m, 4 H, CH_2), 3.31-3.61 (m, 2 H, NCH_2), 4.22-4.37 (m, 1 H, NCHCO_2H), 9.20 (bs, 1H, COOH).



Darstellung von (*S*)-*N*-*t*-Butyloxycarbonyl-2-diazo-acetyl-pyrrolidin (**293**)

4.3 g (1.0 eq, 20 mmol) Boc-Prolin **292** wurden in 100 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit Hilfe einer Kochsalz/Eismischung auf ca. $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe von 2.8 ml (1.0 eq, 20 mmol) abs. Triethylamins ließ man ca. 0.5 h rühren. Dann wurden langsam 2.6 ml (1.0 eq, 20 mmol) Chlorameisensäureisobutylester, gelöst in 15 ml abs. Tetrahydrofuran, zugetropft. Man ließ in der Kälte ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$) 20 min und anschließend bei Raumtemperatur 15 min rühren. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht. Das Filtrat wurde erneut gekühlt und langsam mit einer, nach AAV 8 aus 7.5 g *N*-Nitrosomethylharnstoff, 75 ml Ether und 26 ml 40 %ige KOH hergestellten, Diazomethanolösung versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung mehrere Stunden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ rühren. Nach beendeter Reaktion wurde vorsichtig mit verdünnter Essigsäure auf $\text{pH} = 6$ angesäuert, um das überschüssige Diazomethan zu vernichten. Anschließend wurde die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Man trocknete über Magnesiumsulfat, filtrierte und zog das Lösungsmittel ab. Das so erhaltene Rohprodukt wurde direkt eingesetzt für die *Wolff*-Umlagerung.

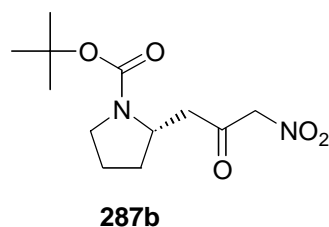


Darstellung von (*S*)-*N*-*t*-Butyloxycarbonyl-2-pyrrolidin-essigsäure (**294**)

2.53 g (1.0 eq, 10.6 mmol) Rohprodukt **293** wurden in 20 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Wasser unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Mit einer Kältemischung aus Kochsalz/Eis wurde die Lösung gekühlt, dann wurden 3.9 ml (2.6 eq, 28 mmol) Triethylamin zugegeben. Vor der Zugabe von 243 mg (0.10 eq, 1.1 mmol) Silbertrifluoracetat wurde der Kolben mit Alu-Folie lichtdicht abgeschlossen. Man ließ die Reaktionsmischung langsam auftauen und auf RT

kommen. Nach 6 h Reaktionszeit filtrierte man die Silbersalze ab, entfernte am Rotationsverdampfer einen Großteil des Tetrahydrofurans und versetzte die Mischung mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung. Die wässrige Phase wurde mit Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde anschließend mit 2 N Salzsäure angesäuert ($\text{pH} > 4$). Die saure Lösung wurde mit je 75 ml Essigsäureethylester viermal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das so erhaltene farblose Pulver wurde zur weiteren Reinigung in ca. 2 ml Methylenchlorid gelöst und mit 20 ml Hexan versetzt. Nach Auskristallisation im Tiefkühlfach konnten 1.3 g (5.67 mmol, 53 %) Produkt als farblose Kristalle isoliert werden, deren Schmelzpunkt mit dem der Literatur übereinstimmte.¹³⁷

Schmp. 99 °C - $R_f = 0.5$ (Chloroform/Methanol 9:1) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.72-1.91 (m, 3H, CH_2), 2.03-2.14 (m, 1H, CH_2), 2.3-2.42 (m, 1H, CH_2), 2.90-2.93 (m, 1H, CH_2), 3.33-3.38 (m, 2H, CH_2), 4.10-4.20 (m, 1H, NCHC). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CDCl_3): $\delta = 23.17$ (-, CH_2), 28.48 (+, CCH_3), 31.30 (-, CH_2), 39.25 (-, CH_2), 46.41 (-, CH_2), 53.90 (+, NCH), 79.93 (C_{quart} , CCH_3), 154.57 (C_{quart} , COO^tBu), 176.29 (C_{quart} , COOH).

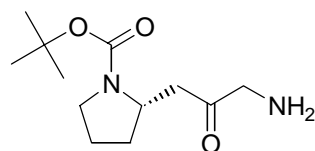


Darstellung von (*S*)-*N*-*t*-Butyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl-(3'-nitro-2'-propanon) (**287b**)

In 35 ml abs. Tetrahydrofuran wurden 228 mg (1.0 eq, 0.99 mmol) *N*-*t*-Butyloxycarbonyl-(*S*)-2-pyrrolidin-essigsäure (**294**) gelöst, mit 484 mg (3.0 eq, 2.97 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) versetzt und 1.5 h refluxiert. Parallel dazu wurden 1.57 ml (29 eq, 29.0 mmol) abs. Nitromethan in 20 ml abs. Tetrahydrofuran mit 199 mg (5.0 eq, 4.98 mmol) 60 %iger Natriumhydrid-Suspension bei Raumtemperatur 1.5 h gerührt. Man tropfte die Lösung mit der aktivierten Carbonsäure zu dem deprotonierten Nitromethan und ließ anschließend 20 h refluxieren. Nach Abkühlen auf RT wurde mit 40 ml Wasser versetzt, ein Großteil des Tetrahydrofurans am Rotationsverdampfer abgezogen und mit 40 ml Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde anschließend mit 2 N Salzsäure auf

pH = 4-5 eingestellt und dann fünfmal mit je 60 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengen erhielt man ein Rohprodukt, das durch zweifache Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel 1: Petrolether/Essigsäureethylester 5:4, Laufmittel 2: Diethylether/Essigsäureethylester 7:2) gereinigt wurde. Es wurden 97.2 mg (0.36 mmol, 36 %) **287b** gewonnen.

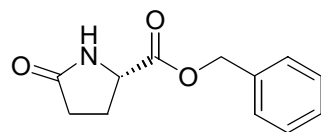
$R_f = 0.33$ (Petrolether/Essigsäureethylester 5:4) - $[\alpha]_D^{20} = -24.8$ ($c = 2.5$, DMSO- d_6) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 1.39$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.57-1.64 (m, 1 H, CH_2), 1.71-1.84 (m, 2 H, CH_2), 1.90-2.01 (m, 1 H, CH_2), 2.49-2.72 (m, 1 H, NCHCH_2CO), 2.90-2.97 (m, 1 H, NCHCH_2CO), 3.19-3.33 (m, 2 H, CH_2NBoc), 4.00-4.07 (m, 1 H, NCH), 5.74-5.9 (m, 2 H, COCH_2NO_2). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, DMSO- D_6): δ = Signalverdoppelung durch Rotamere: 22.27, 23.02 (+, NCH_2CH_2), 28.06 (+, CH_3), 30.39, 30.80 (-, NCHCH_2), 44.22, 44.60 (-, CHCH_2CO), 45.80, 46.04 (-, NCH_2), 52.45, 52.57 (+, NCH), 78.63 (C_{quart} , CMe_3), 84.28 (-, CH_2NO_2), 153.50 (C_{quart} , COO), 197.19 (C_{quart} , CO). - IR (Film): $\nu = 3201$ (m), 2975 (s), 2927 (s), 1700 (s), 1678 (s), 1557 (w), 1393 (s), 1253 (w), 1167 (s), 1124 (m), 972 (w), 860 (w), 773 (m).

**295b**

Versuch der Darstellung von (*S*)-*N*-*t*-Butyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl-(3'-amino-2'-propanon) (**295b**)

17 mg (1.00 eq, 0.062 mmol) (*S*)-*N*-tert-Butyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl-(3'-nitro-2'-propanon) (**287b**) wurden in 2 ml Methanol gelöst. Unter Wasserstoffatmosphäre wurden 5 mg (0.076 eq, $4.7 \cdot 10^{-3}$ mmol) 10 %iges Palladium auf Aktivkohle zugegeben. Bei RT ließ man 24 h unter Wasserstoffatmosphäre rühren. Das Rohprodukt wurde durch Filtration über Celite von Palladium und Aktivkohle befreit und anschließend über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Chloroform/Methanol 250:4). Man erhielt 8.3 mg eines nicht eindeutig identifizierbaren Produktes.

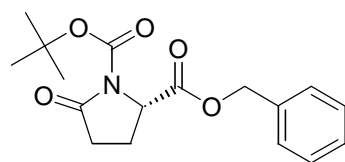
4.1.2 Oxoprolin als Ausgangsmaterial

**301**

Darstellung von (S)-Benzylpyroglutamat (**301**)

3.88 g (2.2 eq, 66.9 mmol) Kaliumfluorid wurden zusammen mit 3.61 ml (1.0 eq, 5.20 g, 30.4 mmol) Benzylbromid in 250 ml abs. Dimethylformamid unter Stickstoffatmosphäre aufgeschlämmt. Man ließ eine halbe Stunde bei RT rühren, dann wurden portionsweise 4.00 g (1.0 eq, 31.0 mmol) Oxoprolin **21** zugegeben. Nach 17 h Reaktionszeit wurden 200 ml Wasser zugesetzt und dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 50 ml Wasser, zweimal mit 50 ml 1 N Kaliumhydrogencarbonatlösung und noch einmal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Man erhielt so 6.02 g (27.5 mmol, 89 %) farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 2.15-2.55 (m, 4 H, CH_2), 4.25-4.31 (m, 1 H, CHN), 5.19 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.53 (bs, 1 H, NH), 7.30-7.42 (m, 5 H, H_{Phenyl}).

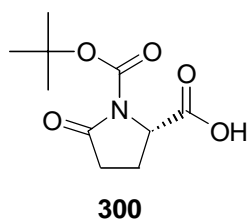
**302**

Darstellung von N-(*t*-Butoxycarbonyl)-benzylpyroglutamat (**302**)

6.00 g (1.0 eq, 27.4 mmol) Benzylpyroglutamat (**301**) wurden in 60 ml abs. Acetonitril unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Die Lösung wurde mit einer Kochsalz/Eis-Mischung auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe von 3.36 g (1.0 eq, 27.4 mmol) DMAP ließ man 10 min rühren, bevor 8.2 ml (1.3 eq, 35.6 mmol) Di-*t*-butyldicarbonat, gelöst in ca. 20 ml abs. Acetonitril, langsam zugetropft wurden. Nach erfolgter Zugabe ließ man 2 h im Eisbad rühren. Nach 16 h Reaktionszeit bei RT wurde das Lösungsmittel größtenteils am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 1:1) erhielt man 6.84 g (21.4 mmol, 78 %) farbloses Pulver, das durch Umkristallisation aus Essigsäureethylester/Petrolether weiter aufgereinigt werden konnte (6.0 g, 18.8 mmol, 69 %) und dessen spektroskopische Daten mit denen der Literatur¹³⁸ übereinstimmten.

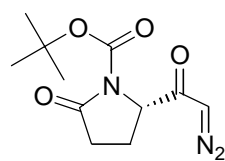
Schmp. 71-72 °C - $R_f = 0.13$ (Petrolether/Essigsäureethylester 1:1) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (s, 9 H, CCH_3), 1.96-2.07 (m, 1 H, CH_2), 2.22-2.70 (m, 3 H, CH_2), 4.62-4.67 (m, 1 H, NCH), 5.21 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.36 (s, 5 H, H_{Phenyl}).



Darstellung von (*S*)-*N*-*t*-Butoxycarbonyl-pyroglutaminsäure (**300**)

600 mg (1.0 eq, 1.9 mmol) Boc-Oxoprolinbenzylester **302** wurden in 8 ml abs. Essigsäureethylester gelöst und unter Wasserstoffatmosphäre mit 60 mg (0.03 eq, 0.056 mmol) Palladium auf Aktivkohle (10 %ig) umgesetzt. Nach 20 h Rühren unter Wasserstoffatmosphäre bei RT wurde die Reaktionsmischung über Celite abfiltriert, einrotiert und getrocknet. Man erhielt 437 mg (1.9 mmol, 100 %) farblosen Feststoff, der laut Spektrenvergleich mit der Literatur, dem gewünschten Produkt entsprach.

Schmp. 115 °C - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.51$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.10-2.19 (m, 1 H, CH_2), 2.29-2.74 (m, 3 H, CH_2), 4.63-4.68 (m, 1 H, NCH), 5.4-6.2 (bs, 1 H, OH).

**303**

Darstellung von (*S*)-*N*-*t*-Butyloxycarbonyl-5-diazo-acetyl-pyrrolidin-2-on (**303**)

Methode A:

203 mg (1.00 eq, 0.88 mmol) (*S*)-*N*-tert-butoxycarbonyl-pyroglutaminsäure (**300**) wurden in 25 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 1.2 ml (10.0 eq, 8.80 mmol) abs. Triethylamin wurde 15 min gerührt, bevor 0.34 ml (5.00 eq, 4.40 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben wurden. Die Reaktionsmischung wurde 45 min gerührt, dann vom Niederschlag über eine Glasfritte abgetrennt und mit abs. Tetrahydrofuran nachgespült. Zu der so gewonnenen klaren Lösung wurde portionsweise bei 0 °C Diazomethan (als Etherlösung) im Überschuß zugegeben und 2.5 h bei 0 °C gerührt. Man ließ die Mischung über Nacht bei 4 °C stehen. Die Reaktion wurde dann durch Zusatz von wenigen Millilitern Wasser beendet. Um überschüssiges Diazomethan zu zerstören, wurde mit verdünnter Essigsäure auf pH = 6 angesäuert. Die Lösung wurde zweimal mit Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, ges. Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhielt 185.5 mg (0.73 mmol, 83 %) Rohprodukt.

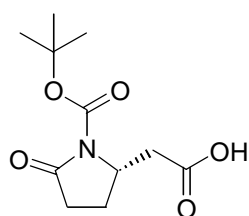
Methode B:

218 mg (1.00 eq, 0.95 mmol) (*S*)-*N*-*t*-butoxycarbonyl-pyroglutaminsäure (**300**) wurden in 25 ml abs. Tetrahydrofuran unter Stickstoffatmosphäre gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 0.13 ml (1.00 eq, 0.95 mmol) abs. Triethylamin wurde 15 min gerührt, bevor 123 µl (1.00 eq, 0.95 mmol) Chlorameisensäureisobutylester zugegeben wurden. Die weitere Umsetzung und Aufarbeitung erfolgte analog zu Methode A. Man erhielt 227 mg (0.89 mmol, 94 %) Rohprodukt.

Eine Reinigung des Rohproduktes durch Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester) liefert das gewünschte Produkt als schwach gelben Feststoff in 52 % Ausbeute.

Schmp. 116-117 °C - R_f = 0.11 (Petrolether/Essigsäureethylester 1:1) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.48 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.93-2.04 (m, 1 H, CH_2), 2.17-2.71 (m, 3 H, CH_2), 4.50-

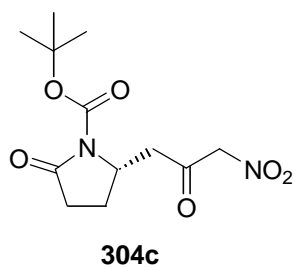
4.53 (m, 1 H, NCHCO), 5.43 (s, 1 H, CHN₂). - ¹³C-NMR (63MHz, CDCl₃): δ = 22.03 (-, CH₂), 20.52 (+, C(CH₃)₃), 31.26 (-, COCH₂), 53.26 (+, NCHCO), 62.72 (+, CHN₂), 83.83 (C_{quart}, C(CH₃)₃), 149.50 (C_{quart}, NCO₂), 173.49 (C_{quart}, CH₂CON), 192.12 (C_{quart}, COCN₂). - IR (KBr): ν = 3095(w), 2978(w), 2931(w), 2103(s), 1763(s), 1647(s), 1456(w), 1387(w), 1334(s), 1315(s), 1256(w), 1150(s), 1052(w), 1021(w), 847(w), 780(w), 749(w), 430(s).

**304a**

Versuch der Darstellung von (*S*)-*N*-*t*-Butyloxycarbonyl-(5-oxo-pyrrolidin-2-yl)-essigsäure (**304a**)

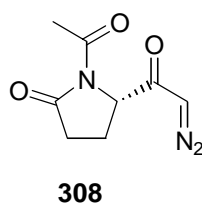
90 mg (1.00 eq, 0.355 mmol) von (*S*)-*N*-*t*-Butyloxycarbonyl-5-diazo-acetyl-pyrrolidin-2-on (**303**) wurden in 5 ml Tetrahydrofuran und 2.5 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 18.1 mg (0.3 eq, 0.11 mmol) Silbernitrat wurde 4 d gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ca. 3 ml Natriumhydrogencarbonat versetzt, vom so entstehenden beigen Niederschlag abfiltriert und mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2 N Salzsäure auf pH = 4 angesäuert und anschließend viermal mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengen erhielt man 11 mg nicht eindeutig identifizierbare Zersetzungsprodukte.

Die Umlagerungsversuche durch Induktion der Reaktion mit Licht in Tetrahydrofuran/Wasser oder Methanol, mit 0.11 eq Silberbenzoat in Anwesenheit von 2.9 eq Triethylamin in Tetrahydrofuran/Wasser oder Methanol, mit und ohne Aktivierung von Ultraschall ergaben ebenfalls nur Zersetzungsprodukte.



Versuch der Darstellung von (*S*)-*N*-*t*-Butyloxycarbonyl-oxopyrrolidin-2-yl-(3'-nitro-2'-propanon) (**304c**)

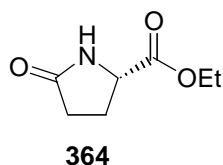
238 mg (1.00 eq, 0.99 mmol) (*S*)-*N*-*t*-Butyloxycarbonyl-5-diazo-acetyl-pyrrolidin-2-on (**303**) wurden in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Unter Lichtausschluß wurden 0.50 ml (10.1 eq, 9.4 mmol) abs. Nitromethan und 1.4 ml (11 eq, 10.12 mmol) abs. Triethylamin zugeben. Nach 5 min wurden 41 mg (0.19 eq, 0.186 mmol) Trifluoracetat zugesetzt. Über Nacht ließ man die Reaktionsmischung auftauen. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt und zweimal mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Wasser dreimal gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach Chromatographie über Flash-Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 1:1) erhielt man 25 mg gelbes Öl, das laut Spektrum nicht dem gewünschten Produkt entsprach.



Darstellung von (*S*)-*N*-Acetyl-5-(2-diazo-acetyl)-pyrrolidin-2-on (**308**)

Nach Literatur bekannter Vorschrift¹¹⁶ wurde ausgehend von Oxoprolin **21** in drei Stufen das gewünschte Produkt in einer Gesamtausbeute von 15 % erhalten.

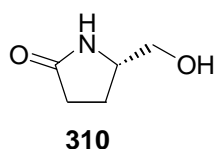
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.02-2.32 (m, 2 H, CH₂CH), 2.48-2.60 (m, 4 H, OCH₃, CH₂CO), 2.7N-2.79 (m, 1 H, CH₂CO), 4.67-4.70 (m, 1 H, NCHCH₂), 6.84 (s, 1 H, CH=N₂).



Darstellung von (*S*)-Oxoprolinethylester (**364**)

In 40 ml abs. Ethanol wurden unter Stickstoffatmosphäre 10 g (1.00 eq, 77 mmol) Oxoprolin (**21**) gelöst. Bei 0 °C ließ man langsam 12.9 ml (2.3 eq, 177 mmol) Thionylchlorid zutropfen. Das Eisbad wurde entfernt und nach einer halben Stunde Rühren bei RT erwärmte man die Reaktionsmischung auf 70 °C (Badtemperatur). Nach 17 h Reaktionszeit destillierte man das Ethanol unter Feuchtigkeitsausschluß ab. Den so erhaltenen Feststoff nahm man in etwas abs. Ethanol wieder auf. Durch Zugabe von KOH, gelöst in abs. Ethanol, erreichte man einen pH-Wert von 6-7. Der entstandene Niederschlag wurde abzentrifugiert. Die überstehende Lösung wurde eingeeengt und die so erhaltene zähe sirupartige Masse wurde durch Feststoffdestillation im Ölpumpenvakuum (0.2 Torr, 150 °C Badtemperatur) gereinigt. Es wurden 5.00 g (31.8 mmol, 41 %) farbloser Feststoff erhalten, dessen Eigenschaften mit den in der Literatur beschriebenen übereinstimmten.¹³⁹

Schmp. 46-48 °C - ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (t, *J* = 7.14 Hz, 3 H, CH₃), 2.17-2.54 (m, 4 H, CH₂), 4.18-4.27 (m, 3 H, CH₂CH₃, NCH), 6.42 (bs, NH).

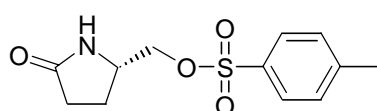


Darstellung von (*S*)-Oxoprolinol (**310**)

In 60 ml abs. Tetrahydrofuran wurden 1.28 g (2.03 eq, 55.8 mmol) 95 %iges Lithiumborhydrid vorgelegt. Nach Kühlen auf 0 °C wurden langsam unter Rühren 4.32 g (1.00 eq, 27.5 mmol) Oxoprolinethylester (**364**), gelöst in 50 ml abs. Tetrahydrofuran, zutropft. Über Nacht ließ man auf RT auftauen. Während des vorsichtigen Hydrolysierens mit 20 %iger Essigsäure wurde erneut auf 0 °C gekühlt. Das organische Lösungsmittel wurde größtenteils am Rotationsverdampfer abgezogen, anschließend über Dowex 50×8-Ionenaustauscher durch Nachwaschen mit ca. 500 ml Wasser gereinigt. Anschließend wurde eingedampft, dreimal in Methanol aufgenommen und anschließend eingeeengt, dann im

Hochvakuum getrocknet. Man erhielt so 3.14 g (27.3 mmol, 99 %) farbloses Öl, dessen Spektrum mit dem in der Literatur übereinstimmte.¹⁴⁰

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.73-1.87 (m, 1 H, CH₂), 2.65-2.308 (m, 1 H, CH₂), 2.34-2.44 (m, 2 H, CH₂), 3.42-3.50 (m, 1 H, CH₂OH), 3.66-4.06 (m, 2 H, CH₂OH, CHN), 7.35 (bs, 1 H, NH).

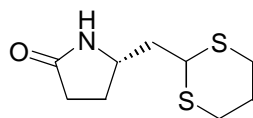


311

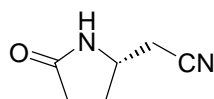
Darstellung von (S)-5-(Toluol-4-sulfonyloxymethyl)-pyrrolidin-2-on (**311**)

1.585 g (1.0 eq, 13.76 mmol) Oxoprolinol (**310**) wurden in 5.5 ml abs. Pyridin unter Stickstoffatmosphäre gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 3.92 g (1.5 eq, 20.65 mmol) Tosylchlorid zugegeben. Nach einer halben Stunde wurde das Eisbad entfernt und weitere 4 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zusatz von 5 ml Wasser beendet. Zur Phasentrennung wurden 20 ml Methylenchlorid und weitere 20 ml Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wurde weitere viermal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden zweimal mit je 25 ml 2 N Salzsäure und zweimal mit je 25 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Einengen erhielt man 1.62 g (6.02 mmol, 44 %) farblosen, in Rosetten auskristallisierenden Feststoff, der in seinen Eigenschaften den in der Literatur beschriebenen entsprach.¹⁴¹

Schmp. 128-129 °C - ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.70-1.87 (m, 1 H, CH₂), 2.17-2.36 (m, 3 H, CH₂), 2.47 (s, 3 H, PhCH₃), 3.82-4.08 (m, 3 H, CHN, CH₂COTos), 5.91 (bs, 1 H, NH), 7.36-7.39 (m, 2 H, H_{arom}), 7.77-7.80 (m, 2 H, H_{arom}).

**312**Versuch der Darstellung von (S)-5-[1,3]-Dithian-2-yl-methyl-pyrrolidin-2-on (**312**)

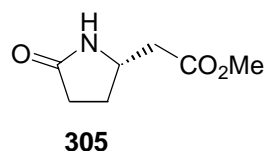
22.4 mg (1.00 eq, 0.186 mmol) 1,3-Dithian wurden in 1.5 ml abs. Tetrahydrofuran unter Stickstoffatmosphäre gelöst und auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe von 117 μl (1.00 eq, 0.186 mmol) 15 %iger *n*-Butyllithium-Lösung in Hexan ließ man 30 min rühren, bevor 50 mg (1.00 eq, 0.185 mmol) (S)-5-(Toluol-4-sulfonyloxymethyl)-pyrrolidin-2-on (**311**), gelöst in 2 ml abs. Tetrahydrofuran, zugetropft wurden. Nach 2 h wurde der Kryostat abgeschaltet, so dass über Nacht die Reaktionslösung auf RT gebracht wurde. Nach einer Reaktionszeit von 20 h wurden 3 ml ges. Ammoniumchloridlösung zugesetzt, viermal mit Methylenchlorid extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration, Einengen und Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester/Methanol) erhielt man 25 mg (0.093 mmol, 50 %) Edukt zurück.

**313**Darstellung von (S)-(5-Oxo-pyrrolidin-2-yl)-acetonitril (**313**)

980 mg (1.0 eq, 3.64 mmol) (S)-5-(Toluol-4-sulfonyloxymethyl)-pyrrolidin-2-on (**311**) wurden in 130 ml abs. Acetonitril gelöst. Bei RT wurden 710 mg (3.0 eq, 10.9 mmol) Kaliumcyanid zugegeben. Die Suspension wurde über Nacht refluxiert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in ca. 15 ml Wasser aufgenommen und mit Methylenchlorid siebenmal mit je 30 ml extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengen erhielt man einen braunen Feststoff als Rohprodukt, der durch Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester/Methanol 10:1) und anschließende Umkristallisation gereinigt werden konnte. Die so erhaltene Ausbeute von 211 mg (1.7 mmol, 47 %) wurde durch Einengen der Wasserphase und anschließende Chromatographie auf eine Gesamtausbeute von 382 mg (3.08 mmol, 84 %)

an farblosem Pulver gesteigert. Der Schmelzpunkt und die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹⁴²

Schmp. 82 °C - $R_f = 0.14$ (Essigsäureethylester/Methanol 10:1) - $[\alpha]_D^{20} = -5.7$ ($c = 1.58$, Methanol), $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.91\text{-}2.07$ (m, 1 H, CH_2), $2.29\text{-}2.63$ (m, 5 H, CH_2), $4.92\text{-}4.02$ (m, 1 H, NCH), 7.47 (bs, 1 H, NH).



Darstellung von (S)-(5-Oxo-pyrrolidin-2-yl)-essigsäuremethylester (**305**)

Methode A:

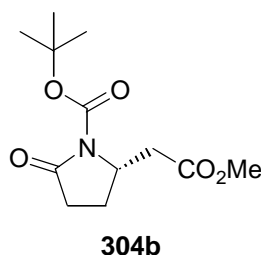
In 4 ml einer frisch hergestellten HCl-gesättigten Methanol-Lösung wurden 46 mg (1.00 eq, 0.37 mmol) (S)-(5-Oxo-pyrrolidin-2-yl)-acetonitril (**313**) gelöst und bei RT 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde nach Zusatz von 5 ml Wasser fünfmal mit je 20 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt, mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhielt 21.5 mg Zersetzungsprodukt.

Bei Einsatz von 1.02 eq *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol bei 75 °C konnte nur Edukt isoliert werden.

Methode B:

Nach literaturbekannter Vorschrift¹¹⁶ wurde ausgehend von (S)-*N*-Acetyl-5-(2-diazo-acetyl)-pyrrolidin-2-on **308** in zwei Stufen das gewünschte Produkt in einer Gesamtausbeute von 19 % erhalten.

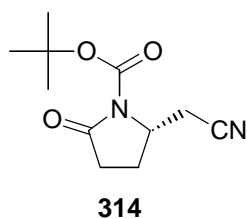
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.58\text{-}1.73$ (m, 1 H, CH_2CH), $2.17\text{-}2.35$ (m, 3 H, CH_2CH , CH_2CO), $2.43\text{-}2.54$ (m, 2 H, CHCH_2COO), 3.64 (s, 3 H, OCH_3), $3.90\text{-}4.00$ (m, NCH), 6.87 (bs, 1 H, NH).



Darstellung von (*S*)-*N*-*t*-Butyloxycarbonyl-(5-oxo-pyrrolidin-2-yl)-essigsäuremethylester (**304b**)

90 mg (1.0 eq, 0.572 mmol) (*S*)-(5-Oxo-pyrrolidin-2-yl)-essigsäuremethylester (**305**) wurden in 10 ml abs. Acetonitril unter Stickstoffatmosphäre gelöst und mit 7 mg (0.1 eq, 0.057 mmol) DMAP versetzt. Nach Zugabe von 157 μ l (1.2 eq, 0.687 mmol) Di-*t*-butyldicarbonat wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zusatz von 10 ml ges. Zitronensäurelösung beendet. Das Acetonitril wurde am Rotationsverdampfer größtenteils entfernt, dann extrahierte man achtmal mit je 15 ml Chloroform. Die organischen Phasen wurden gesammelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Chromatographie über Flash-Kieselgel mit Chloroform als Laufmittel erhielt man 141 mg (0.548 mmol, 96 %) farbloses Öl.

R_f = 0.71 (Chloroform/Methanol 10:1) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.46 (s, 9 H, CCH_3), 1.71-1.86 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.10-2.62 (m, 4 H, CH_2), 2.83 (dd, $J_1 = 15.5$, $J_2 = 3.6$, 1 H, CH_2), 3.63 (s, 3 H, OCH_3), 4.38-4.48 (m, 1 H, CH). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 23.00 (-, CH_2), 27.65 (+, CCH_3), 30.93 (-, CH_2), 38.05 (-, CH_2), 51.83 (+, CH), 54.54 (+, OCH_3), 83.24 (C_{quart} , CCH_3), 149.69 (C_{quart} , NCOOBoc), 170.82 (C_{quart} , NCOCH_2), 173.69 (C_{quart} , COOMe).

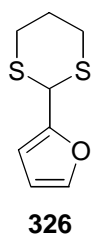


Darstellung von (S)-(N-*t*-Butyloxycarbonyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl)-acetonitril (**314**)

In 20 ml abs. Acetonitril wurden unter Stickstoffatmosphäre 30 mg (1.0 eq, 0.241 mmol) (S)-(5-Oxo-pyrrolidin-2-yl)-acetonitril (**313**) gelöst. Als Base wurden 6 mg (0.2 eq, 0.049 mmol) DMAP und 67 μ l (2.0 eq, 0.482 mmol) abs. Triethylamin hinzugefügt. Nach einigen Minuten Rühren, wurden 64 μ l (1.2 eq, 60.7 mg, 0.278 mmol) Di-*t*-butyldicarbonat zugegeben. Bei RT ließ man 2 h rühren, dann wurde Zitronensäure zugetropft. Am Rotationsverdampfer wurde das Acetonitril abgezogen und anschließend die wässrige Phase mit Essigsäureethylester sechsmal extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Einengen erhielt man 50 mg schwach gelben Feststoff als Rohprodukt. Nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 20:1) erhielt man 49 mg (0.218 mmol, 91 %) farbloses Pulver.

Schmp. 87 °C - R_f = 0.62 (Chloroform/Methanol 10:1). - $[\alpha]_D^{20}$ = -91.4 (c = 0.525, Methanol). - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s, 9 H, CH_3), 1.97-2.08 (m, 1 H, CH_2), 2.26-2.62 (m, 2 H, CH_2 , CH_2CO), 2.69-2.85 (m, 3 H, CH_2CO , CH_2CN), 4.35-4.44 (m, 1 H, CH). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 22.58 (-, CH_2), 22.86 (-, CH_2), 28.03 (+, CH_3), 30.84 (-, CH_2), 53.93 (+, CH), 84.22 (C_{quart} , CCH_3), 116.61 (C_{quart} , CN), 149.78 (C_{quart} , NCOOBoc), 172.62 (C_{quart} , NCOCH_2). - IR (KBr): ν = 2990 (m), 2940 (m), 2270 (w), 1785 (s), 1760 (s), 1710 (s), 1460 (w), 1370 (m), 1350 (m), 1290 (s), 1255 (m), 1155 (s), 1085 (w), 1055 (m), 1030 (m), 855 (m), 785 (m). - MS (PI-DCIMS(NH_3)): m/z = 242.2 (11.6 %, $\text{M}+\text{NH}_4^+$), 181.1 (23.4 %), 142.0 (100.0 %, $\text{M-Boc}+\text{NH}_4^+$), 125.0 (5.3 %, $\text{M-Boc}+\text{H}^+$). - $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (224.26): berechnet C 58.91, H 7.19, N 12.49; gefunden C 58.74, H 7.15, N 12.35.

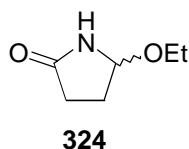
4.2 Untersuchungen zur Umsetzung von Pyrrolidon mit Nucleophilen



Darstellung von 2-[1,3]Dithian-2-yl-furan (**326**)

Durch Umsetzung von 1.74 ml (1.0 eq, 2.02 g, 21 mmol) frisch dest. Furfural mit 2.3 ml (1.09 eq, 23.0 mmol) 1,3-Propandithiol in Chloroform unter Zusatz von 0.5 ml (0.22 eq, 4.60 mmol) TMSCl nach Literaturvorschrift erhielt man nach Umkristallisation 1.2 g (6.5 mmol, 31 %) des gewünschten Thioacetals, dessen Schmelzpunkt und Spektrum mit dem der Literatur übereinstimmt.¹⁴³

Schmp. 43 °C - ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.90-2.21 (m, 2 H, CH₂), 2.94-2.99 (m, 4 H, S-CH₂), 5.22 (s, 1 H, SCHS), 6.34-6.41 (m, 2 H, CH_{Furyl}), 7.37-7.38 (m, 1 H, O-CH_{Furyl}).

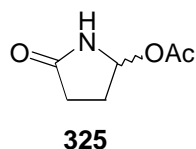


Darstellung von 5-Ethoxypyrrolidin-2-on (**324**)

2.00 g (1.0 eq, 23.5 mmol) Oxoprolin (**22**) wurden in 80 ml Ethanol gelöst und mit 650 mg (0.09 eq, 2.16 mmol) Tetraethylammonium-(toluol-4)-sulfonat versetzt. Mit Graphitelektroden wurde bei 11 V und einer daraus folgenden Stromstärke von 0.06 A bei 0 °C elektrolysiert. Die Reaktion wurde per DC-Kontrolle verfolgt und nach 26 h abgebrochen. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, eingengt und anschließend über Kieselgel (Laufmittel: Chloroform/Methanol 60:1) chromatographiert. Nach Umkristallisation aus ca. 2.5 ml Diisopropylether erhielt man 1.29 g (9.98 mmol, 43 %) farblose Kristalle, deren Schmelzpunkt mit dem der Literatur übereinstimmte.

Schmp. 48-50 °C - R_f = 0.16 (Chloroform/Methanol 60:1) - ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3 H, CH₃), 1.96-2.74 (m, 4 H, CH₂CH₂-), 3.50 (dq, J₁ = 6.9, J₂ = 45.7,

2 H, OCH₂-CH₃), 4.98 (dd, $J_1 = 1.2$, $J_2 = 5.9$, 1 H, NH-CH), 8.41 (bs, 1 H, NH). - ¹³C-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 15.17$ (+, CH₃), 28.29 (-, CH₂CHON), 28.43 (-, COCH₂), 62.79 (-, CH₂Me), 85.81 (+, CHNO), 179.56 (C_{quart}, CO). - IR (Film, 80 °C): 3251 (b,s), 3120 (w), 2975 (s), 2932 (m), 2900(m), 1710 (s), 1454 (m), 1276 (m), 1247 (m), 1068 (s), 987 (m).

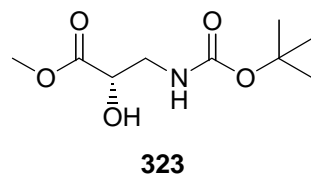


Versuch der Darstellung von 5-Acetoxy-2-pyrrolidinon (**325**)

100 mg (1.00 eq, 0.77 mmol) Ethoxypyrrolidinon (**324**) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 3.3 ml Eisessig gelöst. 45 min wurde die Reaktionsmischung auf 35 °C erwärmt und anschließend bei gleichzeitiger Erhöhung der Badtemperatur auf 40 °C Ölpumpenvakuum angelegt. Nach Abziehen der Essigsäure erhielt man quantitativ eine Mischung des Edukts und des gewünschten Produktes, laut NMR im Verhältnis 1:2.2 (**324/325**).

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.22$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₂CH₃, **324**), 2.07 (s, 6.6 H, COCH₃, **325**), 2.18-2.58 (m, 12.8 H, CH₂CH₂, **324/325**), 2.76-5.9 (m, 2.2 H, CH₂CH₃, **324**), 4.95-4.98 (m, 1 H, CHOEt, **324**), 5.91-5.93 (m, 2.2 H, CHOAc, **325**), 6.65 (bs, 2.2 H, NH, **325**), 6.84 (bs, 1 H, NH **324**).

Eine Erhöhung der Temperatur bzw. der Zusatz von Essigsäureanhydrid oder der Ersatz der Essigsäure durch Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid führten lediglich zu Zersetzungsprodukten.

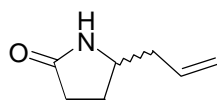


Darstellung von (2S)-3-(N-*t*-Butoxycarbonyl)amino-2-hydroxy-propionsäuremethylester (**323**)

2.76 g (3.1 eq, 23.5 mmol) *t*-Butylcarbamate wurden in 30.3 ml *n*-Propanol bei RT gelöst. 927 mg (3.1 eq, 23.2 mmol) Natriumhydroxid, gelöst in 61.7 ml Wasser, wurden zugegeben.

Nach Hinzufügen von 2.68 ml (3.1 eq, 23.5 mmol) *t*-Butylhypochlorit wurde noch 5 min bei RT gerührt, dann wurde die klare Lösung auf 0 °C abgekühlt. In 30.3 ml *n*-Propanol gelöste 360 mg (0.05 eq, 0.46 mmol) (DHQD)₂PHAL wurden eingerührt. Danach gab man 688 µl (1.00 eq, 654 mg, 7.6 mmol) Acrylsäuremethylester, gelöst in 61.7 ml *n*-Propanol, zu. Zuletzt wurden 113.9 mg (0.06 eq, 0.31 mmol) Kaliumosmat Dihydrat eingerührt. Nach 3.5 h Rühren bei 0 °C wurde die Reaktion durch Hinzufügen von 50 ml gesättigter Natriumsulfit-Lösung abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase anschließend zweimal mit je 75 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 35:1) wurden 1.25 g (5.7 mmol, 75 %) farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.82$ (Chloroform/Methanol 5:1) - $[\alpha]_D^{20} = +17.25$ ($c = 1.09$, Ethanol) - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.47-3.52 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{-N}$, OH), 3.78 (s, 3 H, CH_3), 4.27 (q, $J = 4.7$, 1 H, CO-CH-OH), 5.05 (bs, 1 H, NH). - $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): 28.29 (+, CH_3), 43.99 (-, CH_2), 52.76 (+, OCH_3), 70.38 (+, CHOH), 79.87 (C_{quart} , CCH_3), 156.25 (C_{quart} , NHCOO), 173.59 (C_{quart} , COOMe). - IR (Film): $\nu = 3383$ (s), 2976 (s), 1710 (s), 1519 (s), 1450 (m), 1392 (m), 1367 (m), 1249 (s), 1168 (s), 1120 (s), 1058 (m), 957 (m), 857 (w), 780 (w). - *ee*: 84 % (Chiralpak AS, *n*-Hexan/*i*-Propanol 98:2, CD).

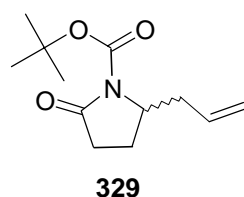
**328**

Darstellung von 5-Allyl-pyrrolidin-2-on (**328**)

Aus 2.846 g (1.0 eq, 22.0 mmol) Ethoxypyrrolidinon **324** wurde in 43.6 ml abs. Methylenchlorid unter Stickstoffatmosphäre eine ca. 0.5 M Lösung hergestellt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden 4.2 ml (1.2 eq, 26.4 mmol) Trimethylallylsilan zugegeben. Man ließ 5 min rühren, bevor 5.58 ml (2.0 eq, 44.0 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ langsam zugesetzt wurden. Nach 0.5 h ließ man die Reaktionsmischung auf RT erwärmen. Nach 18 h Reaktionszeit wurden weitere 0.20 ml (0.06 eq, 1.26 mmol) Trimethylallylsilan und 0.22 ml (0.08 eq, 1.75 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ hinzugefügt. Man ließ weitere 2 h bei RT rühren, dann wurde die

Reaktionsmischung vorsichtig auf 45 ml Wasser gegossen, mit 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit je 40 ml Chloroform extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden nach Trocknen über Natriumsulfat filtriert und eingengt. Man erhielt 2.67 g (21.34 mmol, 97 %) schwach gelbes Öl als Rohprodukt, dessen Spektrum mit dem der Literatur¹¹⁷ übereinstimmt und das direkt weiter umgesetzt wurde.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.70-1.84 (m, 2 H, CH₂), 2.14-2.38 (m, 4 H, CH₂), 3.72 (m, 1 H, NH-CH), 5.10-5.18 (m, 2 H, =CH₂), 5.76 (dddd, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 17.4$, $J_3 = 9.8$, $J_4 = 6.5$, 1 H, =CH), 5.84 (bs, 1 H, NH).



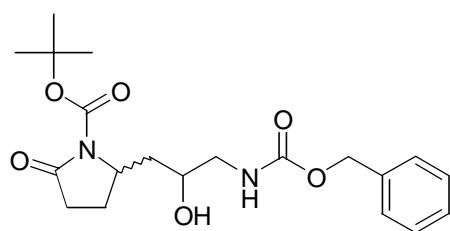
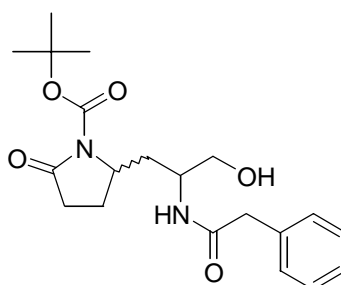
Darstellung von *N*-*t*-Butyloxycarbonyl-5-allyl-pyrrolidin-2-on (**329**)

2.94 g (1.0 eq, 23.45 mmol) 5-Allyl-pyrrolidin-2-on wurden in 40 ml abs. Acetonitril gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 3.25 ml (1.0 eq, 2.37 g, 23.45 mmol) abs. Triethylamin und 858 mg (0.3 eq, 7.03 mmol) DMAP ließ man 5 min rühren, bevor 9.21 g (1.8 eq, 42.21 mmol) Di-*t*-butyldicarbonat portionsweise zugegeben wurden. Dabei ließ sich eine immer intensiver werdende Gelbfärbung beobachten. Nach 30 min ließ man die Mischung auf RT erwärmen. Die Reaktion wurde nach 17 h durch Zusatz von 20 ml ges. Zitronensäure abgebrochen. Nach viermaliger Extraktion mit jeweils 50 ml Chloroform wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das so erhaltene orange-rote Rohprodukt wurde durch Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 300:8) gereinigt. Man erhielt 3.96 g (17.59 mmol, 75 %) einer schwach gelben Flüssigkeit. (Bei Durchführung im 1 mmol-Maßstab konnte eine Ausbeute von 98 % erreicht werden).

R_f = 0.48 (Chloroform/Methanol 20:1) - ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.54 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.72-1.89 (m, 1 H, CH₂), 2.00-2.17 (m, 1 H, CH₂), 2.26-2.65 (m, 4 H, CH₂), 4.20 (tdd, $J_1 = 2.0$, $J_2 = 3.6$, $J_3 = 8.5$, 1 H, NCH), 5.10-5.19 (m, 2 H, =CH₂), 5.68- 5.84 (m, 1 H, =CH-). - ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): 21.86 (-, CH₂-CH₂-CH), 28.03 (+, -CH₃), 31.37 (-, =CH-).

CH₂), 38.09 (-, CH₂), 57.31 (+, CH), 82.86 (C_{quart}, CCH₃), 118.84 (-, =CH₂), 133.11 (+, =CH), 149.91 (C_{quart}, CH₂CON), 174.02 (C_{quart}, COOC(CH₃)₃). - IR (Film): ν = 3078 (w), 2979 (m), 1787 (s), 1751 (s), 1713 (s), 1458 (w), 1368 (s), 1310 (s), 1153 (s), 1020 (m), 918 (w), 850 (w). - MS (PI-DCIMS (NH₃)): m/z = 468.4 (2M+NH₄⁺), 243.2 (M+NH₄⁺), 226.2 (M+H⁺), 143.1 (M-Boc+NH₄⁺). - C₁₂H₁₉NO₃ (225.28): berechnet C 63.98, H 8.50, N 6.22; gefunden C 63.34, H 8.45, N 6.86.

4.3 Synthese von Negamycin

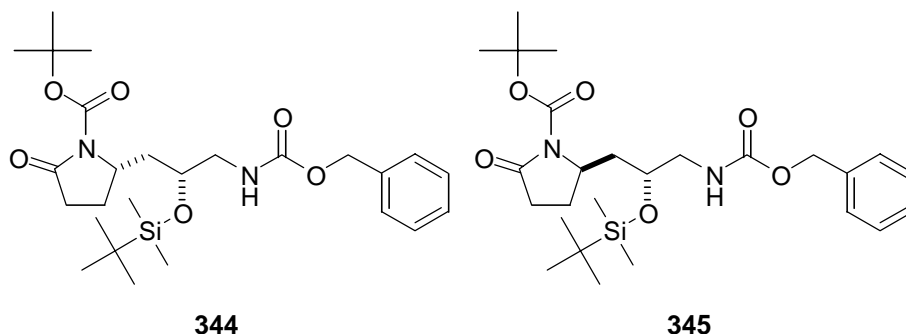
**338****339**

Darstellung von 5-[2'-Hydroxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-on (**338**) und 5-[2'-benzyloxycarbonylamino)propyl-3'-Hydroxy-]-*N*-*t*-butyl-oxycarbonyl-pyrrolidin-2-on (**339**)

1.85 g (2.7 eq, 12.2 mmol) Benzylcarbamate wurden in 19 ml *n*-Propanol gelöst. 542 mg (3.05 eq, 13.55 mmol) Natriumhydroxid in 30 ml Wasser wurden zugesetzt und solange gerührt, bis eine klare Lösung vorlag. Bei RT gab man 1.54 ml (3.03 eq, 13.44 mmol) *t*-Butylhypochlorit zu. Nach 5 min wurde auf 0 °C gekühlt und 170 mg (0.049 eq, 0.218 mmol) (DHQD)₂PHAL in 12 ml *n*-Propanol sowie 1.00 g (1.0 eq, 4.44 mmol) *N*-*t*-Butyloxycarbonyl-5-allyl-pyrrolidin-2-on (**329**) zugegeben. Es wurde mit 4 ml *n*-Propanol nachgewaschen. Nach Zusatz von 65.6 mg (0.04 eq, 0.178 mmol) Kaliumosmat-Dihydrat färbte sich die Reaktionsmischung dunkelgrün. Nach 15 h Rühren bei 0 °C war die Färbung von grün nach gelb umgeschlagen und kein Edukt mehr per DC-Kontrolle zu dedektieren. Nach Zusatz von 6 ml gesättigter Natriumsulfitlösung wurde mit Essigsäureethylester viermal extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 150:1) gereinigt. Man erhielt 1.356 g (3.45 mmol, 78 %) farbloses Öl. Laut ¹H-NMR liegen die beiden Regioisomere in einem Verhältniss von 84:16 zugunsten des terminalen Amines vor.

$R_f = 0.35$ (Chloroform/Methanol 15:1) - ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): $\delta = 1.40$ -1.45 (m, 9 H, CH₃), 1.50-2.08 (m, 3 H, CHCH₂), 2.23-2.31 (m, 1 H, CHCH₂), 2.47-2.60 (m, 3 H, CH₂CON, CH₂NHCOO), 2.95-2.31 (m, 1 H, CH₂NHCOO), 3.53-3.59 (m, 1 H, CHOH), 4.04-4.27 (m, 1 H, CH₂CHNBocCH₂), 4.72-4.78 (m, 1 H, OH), 5.01-5.02 (m, 2 H, CH₂Phenyl), 6.80 (d, 0.12 H, $J = 30.22$ Hz, NH), 7.12 (d, 0.15 H, $J = 8.7$ Hz, NH), 7.18 (t, 0.42 H, $J = 5.8$, NH), 7.25 (t, 0.41 H, $J = 5.9$ Hz, NH), 7.30-7.39 (m, 5 H, H_{phenyl}). - ¹³C-NMR (CDCl₃,

75 MHz): (Signalverdopplung durch Diastereomere, nicht alle Signale des Nebenregioisomers **339** sichtbar) δ = 22.94 (-, CH₂CH₂CH), 23.07 (-, CH₂CH₂CH **339**), 24.61 (-, CH₂CH₂CH), 27.70 (+, CH₃), 28.00 (+, CH₃), 28.03 (+, CH₃), 29.69 (-, NCOCH₂ **339**), 29.87 (-, NCOCH₂ **339**), 31.28 (-, NCOCH₂), 31.53 (-, NCOCH₂), 35.45 (-, CH₂CHNH **339**), 38.14 (-, CH₂CHOH), 38.37 (-, CH₂CHNH **339**), 39.67 (-, CH₂CHOH), 46.60 (-, CH₂NH), 47.60 (-, CH₂NH), 50.70 (+, NCH **339**), 51.744 (+, NCH **339**), 54.49 (+, NCH), 55.16 (+, NCH), 63.72 (-, CH₂OH **339**), 66.83 (-, CH₂Ph), 66.97 (-, CH₂Ph), 67.95 (+, CHOH), 68.33 (+, CHOH), 83.14 (C_{quart}, CMe₃ **339**), 83.23 (C_{quart}, CMe₃), 83.52 (C_{quart}, CMe₃ **339**), 83.89 (C_{quart}, CMe₃), 128.06 (+, CH_{arom}), 128.10 (+, CH_{arom}), 128.15 (+, CH_{arom}), 128.22 (+, CH_{arom}), 128.53 (+, CH_{arom}), 128.57 (+, CH_{arom}), 136.31 (C_{quart}, C_{arom}), 136.45 (C_{quart}, C_{arom}), 150.30 (C_{quart}, CO₂^tBu), 150.53 (C_{quart}, CO₂^tBu **339**), 151.89 (C_{quart}, CO₂^tBu), 156.24 (C_{quart}, CO₂Ph **339**), 156.62 (C_{quart}, CO₂Ph **339**), 156.95 (C_{quart}, CO₂Ph), 157.29 (C_{quart}, CO₂Ph), 173.72 (C_{quart}, CH₂CON), 173.80 (C_{quart}, CH₂CON **339**), 174.29 (C_{quart}, CH₂CON). - IR (Film): ν = 3481 (m), 2979 (w), 2932 (w), 1771 (s), 1715 (s), 1538 (w), 1456 (m), 1368 (w), 1297 (s), 1258 (s), 1152 (s), 1023 (m), 848 (w), 780 (w), 734 (w), 697 (w). - MS (FAB): m/z = 393.1 (24.00 %, MH⁺), 293.1 (100.00 %, M-(C₄H₈+CO₂)). - HRMS (MH⁺ C₂₀H₂₉N₂O₆⁺): berechnet 393.2026; gefunden 393.2026.



Darstellung von (5*S**)-[(2'*R**)-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-on (**344**) und (5*R**)-[(2'*R**)-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-on (**345**)

190 mg (1.00 eq, 0.484 mmol) 5-[2'-Hydroxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-on (**338**)^v wurden in ca. 4 ml abs. Dimethylformamid gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre wurden 347 mg (10.5 eq, 5.10 mmol) Imidazol und 453 mg

^v enthält Anteile **339**

(6.2 eq, 3.01 mmol) *t*-Butyldimethylsilylchlorid gegeben und mit 2 ml abs. Dimethylformamid nachgespült. Bei Raumtemperatur ließ man 3.5 d rühren. Durch Zusatz von ca. 3 ml 1 N Kaliumhydrogensulfatlösung, 3 ml Wasser und ca. 10 ml Chloroform wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase weitere dreimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen wurden einmal mit 10 ml 1 N Kaliumhydrogensulfatlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Dimethylformamid-Reste wurden an der Ölpumpe abgezogen und das Rohprodukt durch Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Chloroform/Methanol 200:5) gereinigt. Man erhielt eine Gesamtausbeute von 231 mg (0.46 mmol, 94 %). Eine Trennung der Diastereomere ist durch Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 2:1) und anschließende Umkristallisation aus Essigsäureethylester/Ether möglich.

344^{vi}:

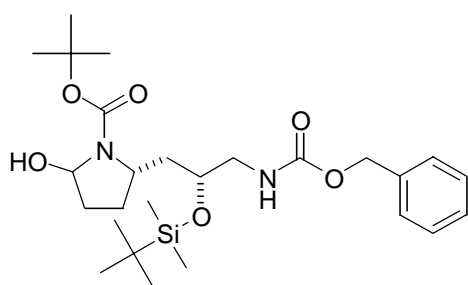
$R_f = 0.23$ (Petrolether/Essigsäureethylester). - $[\alpha]_D^{20} = -0.56$ (0.535, Methanol). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.06$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.09 (s, 3 H, SiCH₃), 0.85 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.41 (s, OC(CH₃)₃), 1.53-1.60 (m, 1 H, NCHCH₂CHOSi), 1.80-1.85 (m, 2 H, NCHCH₂CHOSi, CH₂CH₂), 1.99-2.15 (m, 1 H, CH₂CH₂), 2.20-2.28 (m, 1 H, CH₂CH₂), 2.48-2.61 (m, 1 H, CH₂CH₂), 2.85-2.91 (m, 1 H, CH₂NHZ), 3.04-3.10 (m, 1 H, CH₂NHZ), 3.76-3.82 (m, 1 H, CHOSi), 3.96-4.03 (m, 1 H, CHNBoc), 4.95-5.04 (m, 2 H, CH₂Ph), 7.27-7.34 (m, 6 H, NHZ, H_{arom}). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): -4.90 (SiCH₃), -4.69 (SiCH₃), 17.50 (SiCMe₃), 23.73 (CH₂CH₂CHN), 25.64 (SiC(CH₃)₃), 27.47 (OC(CH₃)₃), 30.56 (COCH₂CH₂), 35.55 (CH₂CHOSi), 46.57 (CH₂NZ), 56.41 (NCH), 65.21 (CH₂Ph), 70.21 (CHOSi), 81.42 (OCMe₃), 127.54 (CH_{arom}), 127.66 (CH_{arom}), 128.19 (CH_{arom}), 136.91 (C_{arom}), 148.88 (COO^tBu), 156.11 (COOBn), 173.34 (CON). - IR (Film): 3353 (m), 2954 (s), 2857 (m), 1783 (s), 1715 (s), 1525 (m), 1368 (w), 1307 (s), 1256 (s), 1152 (s), 1083 (w), 1022 (m), 837 (s), 777 (s). - MS (PI-DCIMS)^{vii}: $m/z = 524.2$ (40.71 %, M+NH₄⁺), 424.2 (60.34 %, M+NH₄⁺-(C₄H₈+CO₂)), 407.2 (100.00 %, M-(C₄H₈+CO₂)). - C₂₆H₄₂N₂O₆Si (506.71): berechnet C 61.63, H 8.35, N 5.53, gefunden C 61.40, H 7.91, N 5.44.

^{vi} enthält Spuren des zweiten Regioisomers

^{vii} MS des Diastereomerenmischens

345:

Schmp. 124 °C - R_f = 0.20 (Petrolether/Essigsäureethylester) - $[\alpha]_D^{20}$ = +0.65 (0.460, Methanol). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.00 (s, 3 H, SiCH₃), 0.03 (s, 3 H, SiCH₃), 0.82 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.40 (s, OC(CH₃)₃), 1.51-1.57 (m, 1 H, NCHCH₂CHOSi), 1.64-1.77 (m, 2 H, NCHCH₂CHOSi, CH₂CH₂), 1.92-2.03 (m, 1 H, CH₂CH₂), 2.24 (ddd, J_1 = 17.5, J_2 = 9.1, J_3 = 2.1, 1 H, CH₂CH₂), 2.40-2.49 (m, 1 H, CH₂CH₂), 2.86-2.92 (m, 1 H, CH₂NHZ), 3.06-3.12 (m, 1 H, CH₂NHZ), 3.73-3.74 (m, 1 H, CHOSi), 4.14 (ps t, J = 9.5, 1 H, CHNBoc), 4.93-5.01 (m, 2 H, CH₂Ph), 7.15 (t, J = 5.7, 1 H, NHZ), 7.26-7.33 (m, 5 H, H_{arom}). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): -5.12 (SiCH₃), -4.58 (SiCH₃), 17.57 (SiCMe₃), 21.27 (CH₂CH₂CHN), 21.27 (SiC(CH₃)₃), 25.61 (OC(CH₃)₃), 30.41 (COCH₂CH₂), 37.81 (CH₂CHOSi), 46.65 (CH₂NZ), 54.48 (NCH), 65.17 (CH₂Ph), 67.99 (CHOSi), 81.39 (OCMe₃), 127.57 (CH_{arom}), 127.65 (CH_{arom}), 128.18 (CH_{arom}), 137.04 (C_{arom}), 149.01 (COO^tBu), 156.15 (COOBn), 173.34 (CON). - IR (KBr): 3350 (m), 2929 (s), 2856 (m), 2361 (m), 2341 (w), 1781 (s), 1718 (s), 1526 (w), 1357 (w), 1303 (m), 1255 (s), 1153 (s), 1117 (w), 1023 (m), 836 (m), 776 (m). - MS (PI-DCIMS)^{vii}: m/z = 524.2 (40.71 %, M+NH₄⁺), 424.2 (60.34 %, M+NH₄⁺-(C₄H₈+CO₂)), 407.2 (100.00 %, M-(C₄H₈+CO₂)). - C₂₆H₄₂N₂O₆Si (506.71): berechnet C 61.63, H 8.35, N 5.53; gefunden C 61.63, H 8.22, N 5.46.

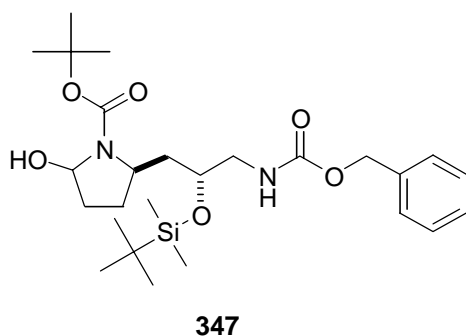
**346**

Darstellung von (5*S**)-[(2'*R**)-(*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-2-hydroxy-pyrrolidin (**346**)

450 mg (1.00 eq, 0.88 mmol) (5*S**)-[(2'*R**)-(*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-on (**344**) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf - 65 °C gekühlt. Langsam wurden 2.33 ml (2.64 eq, 2.33 mmol) einer 1 M DIBAH-Lösung in Dichlormethan zugetropft.

Nach 17 h wurden ca. 5 ml ges. Ammoniumchloridlösung zugesetzt und die Reaktionsmischung auf RT aufgetaut. Nach Zusatz von ca. 5 ml Wasser und 20 ml Dichlormethan wurde in einen Scheidetrichter filtriert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde weitere dreimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen ließ man über Natriumsulfat trocknen. Nach Filtrieren und Einengen erhielt man 434 mg (0.85 mmol, 97 %) farbloses Öl, das ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wurde.

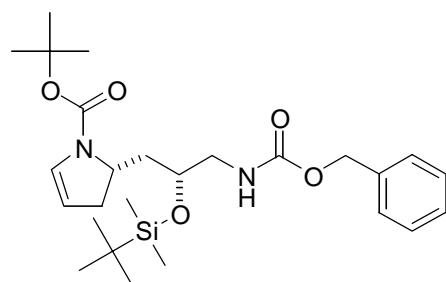
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.04-0.08 (m, 6 H, SiCH_3), 0.87-0.88 (m, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.47-1.51 (m, 9 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.47-1.51 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.60-1.78 (m, 3 H, CH_2CHOSi , CH_2CHOH), 2.14-2.63 (m, 1 H, CH_2CHOH), 2.63-2.92 (m, 1 H, CH_2NHZ), 2.92-3.13 (m, 1 H, CH_2NHZ), 3.64-4.1 (m, 3 H, NCH, CHOSi), 5.0N-5.04 (m, 1 H, NH), 5.10 (s, 2 H, CH_2Ph), 5.40-5.43 (m, 1 H, CHNOH). - $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ (508.72)^{viii}: berechnet C 61.38, H 8.72, N 5.51; gefunden C 61.10, H 8.48, N 5.46.



Darstellung von (5*R**)-[(2'*R**)-(*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-2-hydroxy-pyrrolidin (**347**)

Analog zur oberen Versuchsbeschreibung wurden 192 mg (1.00 eq, 0.38 mmol) (5*R**)-[(2'*R**)-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-on (**345**), gelöst in 15 ml abs. Dichlormethan, mit 0.99 ml (2.61 eq, 0.99 mmol) 1 m DIBAH-Lösung in Dichlormethan umgesetzt. Man erhielt 168 mg (0.33 mmol, 87 %) farbloses Öl, das direkt weiter umgesetzt wurde.

^{viii} CHN-Analyse durchgeführt an Diastereomerenmisch

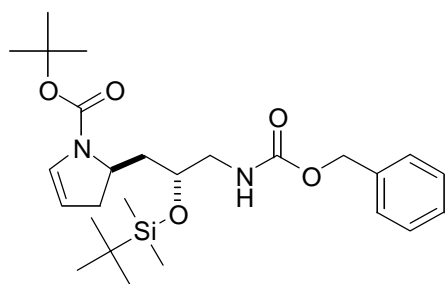
**348**

Darstellung von (5*S**)-[(2'*R**)-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-2,3-dihydro-pyrrol (**348**)

586 mg (1.00 eq, 1.15 mmol) (5*S**)-[(2'*R**)-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-2-hydroxy-pyrrolidin (**346**) wurden in einem ausgeheizten Kolben unter Argonatmosphäre in 23 ml entgastem abs. Toluol gelöst. 2.7 ml (20 eq, 23.2 mmol) 2,4,6-Lutidin wurden zugesetzt, dann unter Eiskühlung anschließend 191 µl (1.2 eq, 1.35 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzugefügt. Nach 5 min wurde das Eisbad entfernt und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 2 h auf 110 °C (Badtemperatur) erwärmt. Nach Abkühlen auf RT gab man 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zu und ließ ca. 15 min Rühren. Nach Zusatz von ca. 10 ml Wasser wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je ca. 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach zweifacher Chromatographie über Kieselgel (1. Laufmittel: Petrolether/Essigsäureethylester 8:1, 2. Laufmittel: Petrolether/Essigsäureethylester 2:1) erhielt man 411 mg (0.84 mmol, 73 %) farbloses Öl.

$R_f = 0.80$ (Petrolether/Essigsäureethylester 3:2) - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.07$ (s, 6 H, SiCH_3), 0.88 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.47 (s, 9 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.48-1.63 (m, 1 H, $\text{CHCH}_2\text{CHOSi}$), 1.90-2.15 (m, 1 H, $\text{CHCH}_2\text{CHOSi}$), 2.30-2.35 (m, 1 H, $=\text{CHCH}_2$), 2.83-2.91 (m, 1 H, $=\text{CHCH}_2$), 3.10-3.25 (m, 1 H, CH_2NHZ), 3.37-3.41 (m, 1 H, CH_2NHZ), 3.80-4.16 (m, 2 H, BocNCH , CHOSi), 4.85-4.95 (m, 1 H, $=\text{CHCH}_2$), 5.10-5.42 (m, 3 H, CH_2Ph , NH), 6.46 (bd, $J = 36.8$ Hz, 1 H, $\text{NCH}=\text{CH}$), 7.29-7.30 (m, 5 H, H_{arom}). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = -4.65$ (+, SiCH_3), -4.51 (+, SiCH_3), 17.93 (C_{quart} , SiCMe_3), 25.79 (+, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.42 (+, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 36.33 (-, CH_2CHOSi), 40.21 (-, CH_2CHNBoc), 46.64 (-, CH_2NZ), 54.93 (+, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 66.36 (-, CH_2Ph), 69.44 (+, CHOSi), 87.77 (C_{quart} , OCMe_3),

105.96 (+, NC=C), 128.03 (+, CH_{arom}), 128.45 (+, CH_{arom}), 129.33 (+, CH_{arom}), 136.66 (C_{quart}, C_{arom}), 151.61 (C_{quart}, COO^tBu), 156.44 (C_{quart}, COOBn). - IR (Film)^{ix}: ν = 3433 (s), 2978 (w), 2096 (w), 1644 (s), 1455 (w), 1310 (m), 1252 (m), 1165 (m), 1097 (m). - MS (PI-DCIMS (NH₃)): m/z = 508.2 (18.61 %, M+NH₄⁺), 491.2 (100.00 %, MH⁺), 391.2 (76.09 %, M-(C₄H₈+CO₂)). - HRMS MH⁺ (C₂₆H₄₃N₂SiO₅⁺): berechnet 491.2941; gefunden 491.2941.

**349**

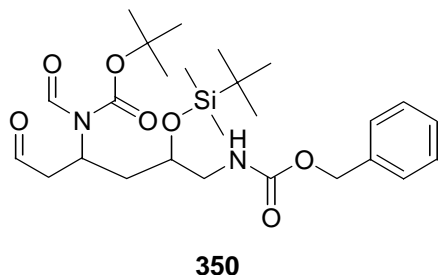
Darstellung von (5*R*^{*})-[(2'*R*^{*})-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-2,3-dihydro-pyrrol (**349**)

Analog der obigen Vorschrift wurden 560 mg (1.0 eq, 1.1 mmol) (5*R*^{*})-[(2'*R*^{*})-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-2,3-dihydro-pyrrol (**347**) in 22 ml entgastem Toluol unter Argonatmosphäre mit 2.57 ml (20 eq, 22.0 mmol) Lutidin mit 0.18 ml (1.2 eq, 1.27 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt. Man erhielt nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 3:1) 408 mg (0.825 mmol, 75 %) farbloses Öl.

R_f = 0.71 (Petrolether/Essigsäureethylester 3:2) - ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.07-0.08 (m, 6 H, SiCH₃), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.47 (s, 9 H, OC(CH₃)₃), 1.70-2.29 (m, 3 H, CHCH₂CHOSi, =CHCH₂), 2.68-3.00 (m, 1 H, =CHCH₂), 3.15-3.23 (m, 1 H, CH₂NHZ), 3.27-3.56 (m, 1 H, CH₂NHZ), 3.73-4.26 (m, 2 H, BocNCH, CHOSi), 4.85-4.99 (m, 1 H, =CHCH₂), 5.12 (s, 2 H, CH₂Ph) 5.48-5.76 (m, 1 H, NH), 6.40 (bd, J = 39.2 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.28-7.36 (m, 5 H, H_{arom}). - ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = -4.95 (+, SiCH₃), -4.77 (+, SiCH₃), 17.03 (C_{quart}, SiCMe₃), 24.81 (+, SiC(CH₃)₃), 27.44 (+, OC(CH₃)₃), 38.59 (-, CH₂CHOSi), 44.61 (-, CH₂CHNBoc), 49.21 (-, CH₂NZ), 52.57 (+, C=CCH₂), 66.14 (-, CH₂Ph), 68.46 (+, CHOSi), 79.20 (C_{quart}, OCMe₃), 105.32 (+, NC=C), 127.01 (+, CH_{arom}), 127.45 (+, CH_{arom}),

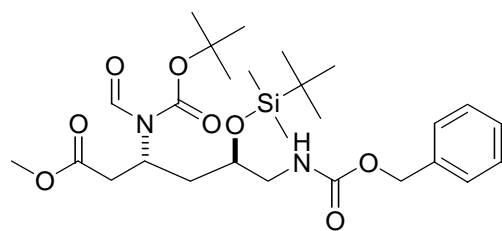
^{ix} IR Spektrum des Diastereomergemisches

128.35 (+, CH_{arom}), 135.83 (C_{quart}, C_{arom}), 150.84 (C_{quart}, COO^tBu), 155.58 (C_{quart}, COOBn). - IR (Film)^{ix}: ν = 3433 (s), 2978 (w), 2096 (w), 1644 (s), 1455 (w), 1310 (m), 1252 (m), 1165 (m), 1097 (m). - HRMS MH⁺ (C₂₆H₄₃N₂SiO₅⁺): berechnet 491.2941; gefunden 491.2941.



Versuch der Darstellung von *N*-Formyl-3-(*t*-butyloxycarbonylamino)-5-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-6-benzyloxycarbonylamino-hexanal (**350**)

248 mg (1.00 eq, 0.50 mmol) 5-[2'-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-2,3-dihydro-pyrrol (**348**) wurden in 25 ml abs. Dichlormethan gelöst. Bei -78 °C wurde Ozon eingeleitet bis der Überschuss die Reaktionslösung blau anfärbte. Durch Sauerstoff wurde der Ozon-Überschuss verdrängt. Anschließend wurden 184 µl (5.00 eq, 156 mg, 2.52 mmol) Dimethylsulfid zugesetzt. Über Nacht ließ man unter Feuchtigkeitsausschluss die Reaktionsmischung auf RT auftauen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde in 30 ml Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit je 20 ml Wasser extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde filtriert und eingeeengt. Man erhielt 251 mg farbloses Öl, das laut NMR keine Aldehydprotonen enthielt.

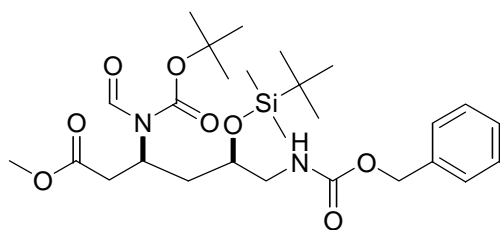
**351**

Dastellung von (3*R**,5*R**)-*N*-Formyl-3-(*t*-butyloxycarbonylamino)-5-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-6-benzyloxycarbonylamino-hexansäure-methylester (**351**)

167 mg (1.00 eq, 0.34 mmol) (5*S**)-[(2'*R**)-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-2,3-dihydro-pyrrol (**348**) wurden in ca. 15 ml abs. Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Nach Zusatz von 17 mg (0.62 eq, 0.21 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 0.5 ml abs. Methanol wurde Sauerstoff durchgeleitet und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde bis zur bleibenden Blaufärbung mit Ozon gespült. Um überschüssiges Ozon zu vertreiben, wurde bis zur vollständigen Entfärbung wieder Sauerstoff eingeleitet. Dann wurden 85 µl (2.64 eq, 91.8 mg, 0.90 mmol) abs. Essigsäureanhydrid und 170 µl (3.61 eq, 124 mg, 1.23 mmol) abs. Triethylamin vorsichtig zugegeben. Über Nacht ließ man auf RT auftauen. Nach Zusatz von ca. 5 ml Wasser wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase weitere zweimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde filtriert und eingengt. Das so erhaltenen Rohprodukt wurde über Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 4:1) chromatographiert. Man erhielt 98 mg (0.18 mmol, 52 %) farbloses Öl.

$R_f = 0.52$ (Petrolether/Essigsäureethylester 5:2) - $[\alpha]_D^{20} = -0.67$ ($c = 0.6$, Dichlormethan). - $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.06$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.07 (s, 3 H, SiCH_3), 0.87 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.53 (s, 9 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.71-1.79 (m, 1 H, $\text{NCHCH}_2\text{CHOSi}$), 2.16-2.25 (m, 1 H, $\text{NCHCH}_2\text{CHOSi}$), 2.71-2.90 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.16-3.29 (m, 2 H, CH_2N), 3.63 (s, 3 H, OCH_3), 3.78-3.80 (m, 1 H, CHOSi), 4.88-4.90 (m, 1 H, CHN), 5.08-5.10 (m, 3 H, CH_2Ph , NH), 7.31-7.35 (m, 5 H, H_{arom}), 9.11 (s, 1 H, NCHO). - $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.79$ (+, SiCH_3), -4.70 (+, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 17.96 (C_{quart} , SiCMe_3), 25.82 (+, SiCCH_3), 28.03 (+, OCCH_3), 37.05 (-, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 38.03 (-, CH_2CHOSi), 46.07 (+ und -, OCH_3 , CH_2NHZ),

51.69 (+, CHNCOBoc), 66.62 (-, CH₂Ph), 69.30 (+, CHOSi), 84.40 (C_{quart}, OCM₃), 128.00 (+, CH_{arom}), 128.02 (+, CH_{arom}), 128.45 (+, CH_{arom}), 136.60 (C_{quart}, C_{arom}), 152.11 (C_{quart}, COO^tBu), 156.40 (C_{quart}, COOBn), 163.44 (+, CHO), 171.35 (C_{quart}, COOMe). - IR (Film): ν = 3378 (m), 2935 (s), 2930 (s), 2857 (m), 1733 (s), 1519 (w), 1456 (w) 1371 (m), 1332 (m), 1253 (s), 1151 (s), 1005 (w), 837 (m), 777 (m), 697 (w). - MS (PI-DCIMS (NH₃)): m/z = 570.4 (100.00 %, M+NH₄⁺), 553.3 (15.65 %, MH⁺), 470.3 (41.28 %, M-(C₄H₈+CO₂)), 419.3 (42.55 %). - HRMS MH⁺ C₂₇H₄₅N₂SiO₈ (DI-DCIMS): berechnet 553.2945; gefunden 553.2945.

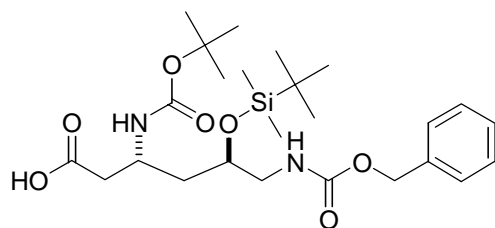
**352**

Darstellung von (3*S**,5*R**)-*N*-Formyl-3-(*t*-butyloxycarbonylamino)-5-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-6-benzyloxycarbonylamino-hexansäure-methylester (**352**)

Nach obiger Vorschrift (Darstellung von **351**) wurden 364 mg (1.00 eq, 0.73 mmol) (5*R**)-[(2'*R**)-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-benzyloxycarbonylamino)propyl]-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-2,3-dihydro-pyrrol (**349**) unter Zusatz von 36 mg Natriumhydrogencarbonat, 182 μ l (2.63 eq, 1.93 mmol) Essigsäureanhydrid und 364 μ l (3.61 eq, 2.63 mmol) abs. Triethylamin in Methanol/Dichlormethan ozonolysiert. Nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 4:1) erhielt man 153 mg (0.29 mmol, 40 %) farbloses Öl.

R_f = 0.66 (Petrolether/Essigsäureethylester 5:2). - ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = -0.01 (s, 3 H, SiCH₃), 0.02 (s, 3 H, SiCH₃), 0.83 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.51 (s, 9 H, OC(CH₃)₃), 1.79-1.88 (m, 1 H, NCHCH₂CHOSi), 2.05-2.07 (m, 1 H, NCHCH₂CHOSi), 2.56-2.58 (m, 1 H, CH₂CO₂Me), 2.90-2.97 (m, 1 H, CH₂CO₂Me), 3.17-3.30 (m, 2 H, CH₂N), 3.63 (s, 3 H, OCH₃), 3.65-3.67 (m, 1 H, CHOSi), 4.82-4.84 (m, 1 H, CHN), 4.95-4.98 (m, 1 H, NH), 5.07 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.31-7.35 (m, 5 H, H_{arom}), 9.11 (s, 1 H, NCHO). - ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.80 (+, SiCH₃), -4.76 (+, Si(CH₃)), 17.93 (C_{quart}, SiCMe₃), 25.75 (+, SiCCH₃), 28.01 (+, OCCH₃), 37.05 (-, CH₂CO₂Me), 37.32 (-, CH₂CHOSi), 45.67 (+, OCH₃), 46.07 (-, CH₂NH₂), 51.63 (+, CHNCOBoc), 66.67 (-, CH₂Ph), 70.02 (+, CHOSi), 84.53 (C_{quart},

OCMe₃), 128.07 (+, CH_{arom}), 128.17 (+, CH_{arom}), 128.53 (+, CH_{arom}), 136.63 (C_{quart}, C_{arom}), 152.14 (C_{quart}, COO^tBu), 156.44 (C_{quart}, COOBn), 163.47 (+, CHO), 171.12 (C_{quart}, COOMe).

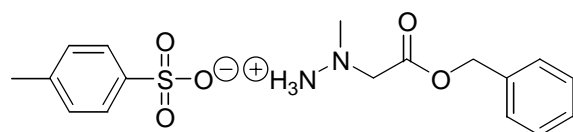
**356**

Darstellung von (3*R**,5*R**)-3-(*t*-Butyloxycarbonylamino)-5-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-6-benzyloxycarbonylamino-hexansäure (**356**)

40 mg (1.00 eq, 0.072 mmol) (3*S**,5*R**)-*N*-Formyl-3-(*t*-butyloxycarbonylamino)-5-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-6-benzyloxycarbonylamino-hexansäure-methylester (**351**) wurden in 0.43 ml Methanol und 0.22 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. 7 mg (4.00 eq, 0.29 mmol) Lithiumhydroxid, gelöst in 0.22 ml Wasser, wurden zugetropft und die Reaktionsmischung 4.5 h bei RT gerührt. Nach Zusatz von 2 ml Wasser wurde ein Großteil des Tetrahydrofurans und Methanols am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach zweimaliger Extraktion mit je 2 ml Ether wurde die wässrige Phase mit 1 N Kaliumhydrogensulfatlösung angesäuert und anschließend viermal mit je 2-3 ml Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtration und Einengen, erhielt man 34 mg (0.067 mmol, 92 %) farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = -0.07-0.00 (m, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.844-0.85 (m, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.40 (s, 9 H, OC(CH₃)₃), 1.61-1.69 (m, 2 H, CH₂CHOSi), 2.55-2.66 (m, 2 H, CH₂CO₂H), 3.12-3.27 (m, 1 H, CH₂NHZ), 3.62-3.90 (m, 3 H, CH₂NHZ, NCHCH₂, CHOSi), 5.02-5.19 (m, 4 H, CH₂Ph, NHZ, NHBoc), 6.19-6.38 (bs, 1 H, COOH), 7.27-7.32 (m, 5 H, H_{arom}). - ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = -4.95 (+, SiCH₃), -4.54 (+, SiCH₃), 17.93 (C_{quart}, SiC(Me)₃), 25.83 (+, SiC(CH₃)₃), 28.34 (+, OC(CH₃)₃), 39.41 (-, CH₂CHOSi), 44.68 (+, NCHCH₂CHO), 46.52 (-, CHCH₂NHZ), 66.86 (-, CH₂Ph), 68.50 (-, CHOSi), 128.14 (+, CH_{arom}), 128.25 (+, CH_{arom}), 128.52 (+, CH_{arom}), 136.42 (C_{quart}, C_{arom}), 155.56 (C_{quart}, COO), 156.74 (C_{quart}, COO), 175.18 (C_{quart}, COOH). - IR (Film): ν = 3334 (m), 2954 (s), 2930 (s), 2857 (m), 1710 (s), 1515 (m), 1463 (w), 1365 (w), 1255 (m), 1169 (m), 1115 (w), 907 (w), 837 (m), 777 (m), 697 (w). - MS (PI-DCIMS (NH₃)): *m/z* = 528.3 (97.83 %, M+NH₄⁺), 511.3

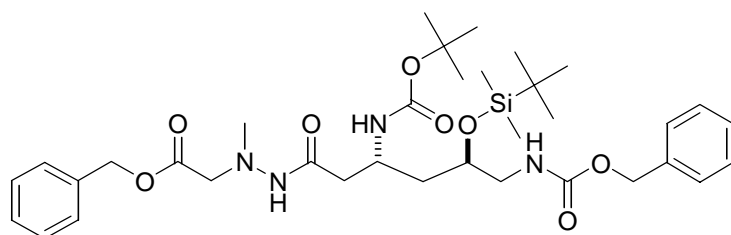
(36.47 %, MH^+), 472.3 (91.23 %, $\text{M}+\text{NH}_4^+(\text{C}_4\text{H}_8+\text{CO}_2)$), 411.3 (100.00 %, $\text{MH}^+(\text{C}_4\text{H}_8+\text{CO}_2)$).

**357**

Darstellung von Benzyl-2-(*N*-methylhydrazino)acetat-tosylat (**357**)

770 mg (1.00 eq, 3.97 mmol) Benzyl-2-(*N*-methylhydrazino)acetat, das nach Literaturvorschrift¹⁴⁴ aus *N*-Methylhydrazin und Benzyl-2-bromoacetat hergestellt wurde, wurden in 5.7 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eiskühlung wurden 757 mg (1.00 eq, 3.96 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Hydrat zugegeben. Man ließ 5 min rühren. Die klare Lösung wurde anschließend langsam in 400 ml auf 0 °C gekühlten und gut gerührten Ether getropft. Der entstandene farblose Niederschlag wurde abgesaugt und mit Ether nachgewaschen. Nach Trocknen erhielt man 790 mg (52 %, 2.05 mmol) farbloses Pulver.

Schmp. 89-91 °C (Lit. 96-99 °C) - $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ = 2.29 (s, 3 H, CH_3), 2.69 (s, 3 H, NCH_3), 3.80 (s, 2 H, NCH_2), 5.19 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.12-7.14 (m, 2 H, H_{arom}), 7.30-7.39 (m, 5 H, H_{arom}), 7.48-7.51 (m, 2 H, H_{arom}), 9.30 (bs, 3 H, NH_3^+).

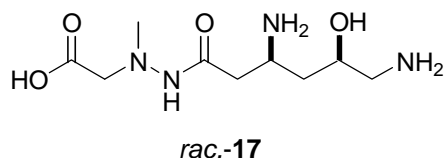
**358**

Darstellung von (3*R**,5*R**)-{*N'*-[6-Benzoyloxycarbonylamino-3-*t*-butoxycarbonylamino-5-(*t*-butyldimethyl-silanyloxy)-hexanoyl]-*N*-methyl-hydrazino}-essigsäurebenzylester (**358**)

110 mg (1.00 eq, 0.215 mmol) (3*R**,5*R**)-3-(*t*-Butyloxycarbonylamino)-5-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-6-benzoyloxycarbonylamino-hexansäure (**356**) wurden in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Es wurden 38 mg (1.3 eq, 0.281 mmol) *N*-Hydroxybenzotriazol

Hydrat (HOBt) und 58 mg (1.41 eq, 0.302 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC) zugegeben und bei RT 2 h gerührt. Nach Zugabe von 111 mg (1.36 eq, 0.293 mmol) Benzyl-2-(*N*-methylhydrazino)acetat-tosylat (**357**) und 39 μ l (1.3 eq, 28.3 mg, 0.280 mmol) abs. Triethylamin ließ man weitere 16 h bei RT rühren. Nach Zusatz von 5 ml Wasser wurde ein Großteil des Tetrahydrofurans am Rotationsverdampfer abgezogen und anschließend dreimal mit je 5 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 5 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumhydrogensulfat, Filtration und erneutem Trocknen erhielt man 191 mg Rohprodukt, das durch Chromatographie über Flash-Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 4:1 \rightarrow 1:4) gereinigt wurde. Es konnten 55.9 mg (0.081 mmol, 38 %) Kupplungsprodukt erhalten werden.

$R_f = 0.44$ (Essigsäureethylester/Petrolether 4:1) - $[\alpha]_D^{20} = -0.43$ ($c = 0.46$, Methanol). - ^1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz): $\delta =$ (NH nicht sichtbar), 0.09 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.42 (s, 9 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 1.57-1.62 (m, 2 H, CHCH_2CH), 2.16 (dd, $J^1 = 13.5$ Hz, $J^2 = 7.3$ Hz, 1 H, CH_2CON_2), 2.31 (dd, $J^1 = 13.5$ Hz, $J^2 = 5.8$ Hz, 1 H, CH_2CON_2), 2.69 (s, 3 H, NCH_3), 3.02-3.08 (m, 1 H, CH_2NHZ), 3.14-3.22 (m, 1 H, CH_2NHZ), 3.60-3.66 (m, 2 H, $\text{O}_2\text{CCH}_2\text{N}_2$), 3.83-3.98 (m, 2 H, CHOSi , CHNBoc), 5.05-5.06 (m, 2 H, CH_2Ph), 5.17 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.28-7.35 (m, 10 H, H_{arom}). - ^{13}C -NMR (CD_3OD , 150 MHz): $\delta =$ -4.58 (SiCH_3), -4.05 (SiCH_3), 18.90 (SiCMe_3), 26.57 (OCMe_3), 28.88 (CHCH_2CH), 41.67 (CH_2CON), 44.69 (NCH_3), 46.70 (CHNBoc), 48.12 (CH_2NZ), 59.20 ($\text{PhO}_2\text{CCH}_2\text{N}_2$), 67.45 (CH_2Ph), 67.54 (CH_2Ph), 69.36 (CHOSi), 80.06 (OCMe_3), 128.00-129.62 (CH_{arom}), 137.26 (C_{arom}), 138.27 (C_{arom}), 157.52 (CO_2), 158.88 (CO_2), 171.03 (CO_2), 171.26 (CO_2). - IR (Film): $\nu =$ 3339 (s), 1707 (s), 1508 (m), 1457 (w), 1444 (w), 1368 (w), 1256 (m), 1170 (m), 1116 (w), 835 (w), 776 (w). - MS (ESI): $m/z =$ 709.5 (44.5 %, $\text{M}+\text{Na}^+$), 687.5 (47.5 %, MH^+), 631.4 (15.2 %, $\text{MH}^+-\text{C}_4\text{H}_8$), 587.4 (100.0 %, $\text{MH}^+-(\text{CO}_2+\text{C}_4\text{H}_8)$).



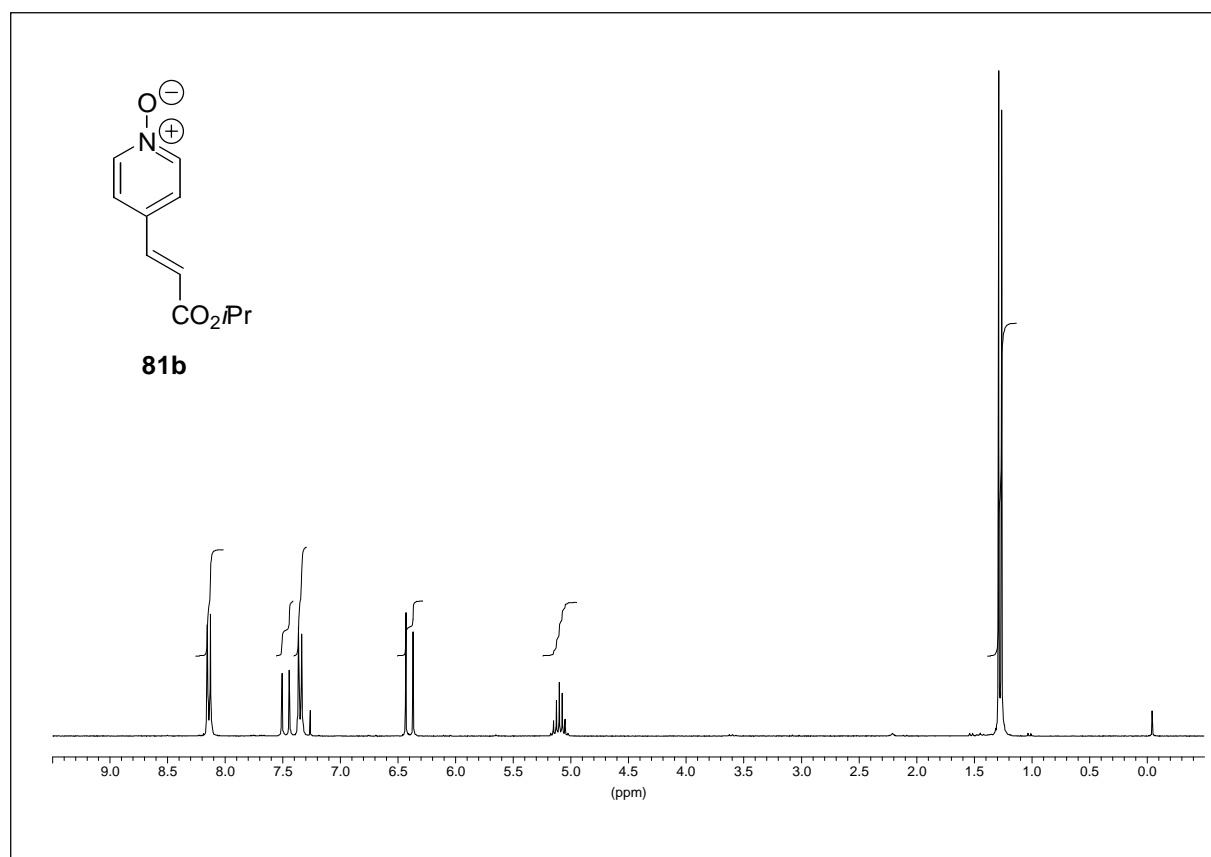
Darstellung von *rac.*-Negamycin (**17**)

55.9 mg (1.00 eq, 0.08 mmol) (3*R**,5*R**)-{*N'*-[6-Benzoyloxycarbonylamino-3-*t*-butoxycarbonylamino-5-(*t*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-hexanoyl]-*N*-methyl-hydrazino}-essigsäurebenzylester (**358**) wurden in 5.5 ml Methanol und 2 ml einer Eisessig/Wasser (4:1)-Mischung gelöst. Unter Wasserstoffatmosphäre wurden 55 mg (0.65 eq, 0.05 mmol) Pd/C (10 %ig) zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Über Celite wurde der Katalysator abfiltriert und mit Methanol nachgewaschen. Nach Einrotieren und Trocknen wurden 0.2 ml Trifluoressigsäure bei 0 °C zugesetzt und eine halbe Stunde unter Eiskühlung gerührt. Danach wurde im Ölpumpenvakuum ein Rohprodukt erhalten, das laut ¹H-NMR noch vollständig die TBDMS-Gruppe enthielt. Auch durch 6 h Rühren bei RT in 1 ml Trifluoressigsäure/Wasser und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels wurde die Silylschutzgruppe nicht angegriffen. Der so erhaltene Rückstand wurde in 0.5 ml 41 %igem Fluorwasserstoff unter Zusatz von einigen Glassplittern gelöst und 3 h bei RT gerührt. Nach Abziehen des Fluorwasserstoffes im Vakuum wurde über Amberlite CG 50, das man zuvor 12 h in 1 % Ammoniakalischer Lösung quellen ließ, chromatographiert (Laufmittel 1 % ammoniakalische Lösung). Nach Einrotieren und Gefriertrocknen erhielt man 100 mg farbloses Pulver, in dem laut ¹H-NMR mehrere Verbindungen vorlagen. Das Massenspektrum zeigt deutlich den gewünschten Molekül-Peak. MS (ESI): *m/z* = 766.1 (25 %), 438.0 (32 %), 333.0 (75 %), 249.0 (100 %, MH⁺), 158.8 (30 %).

E. Anhang

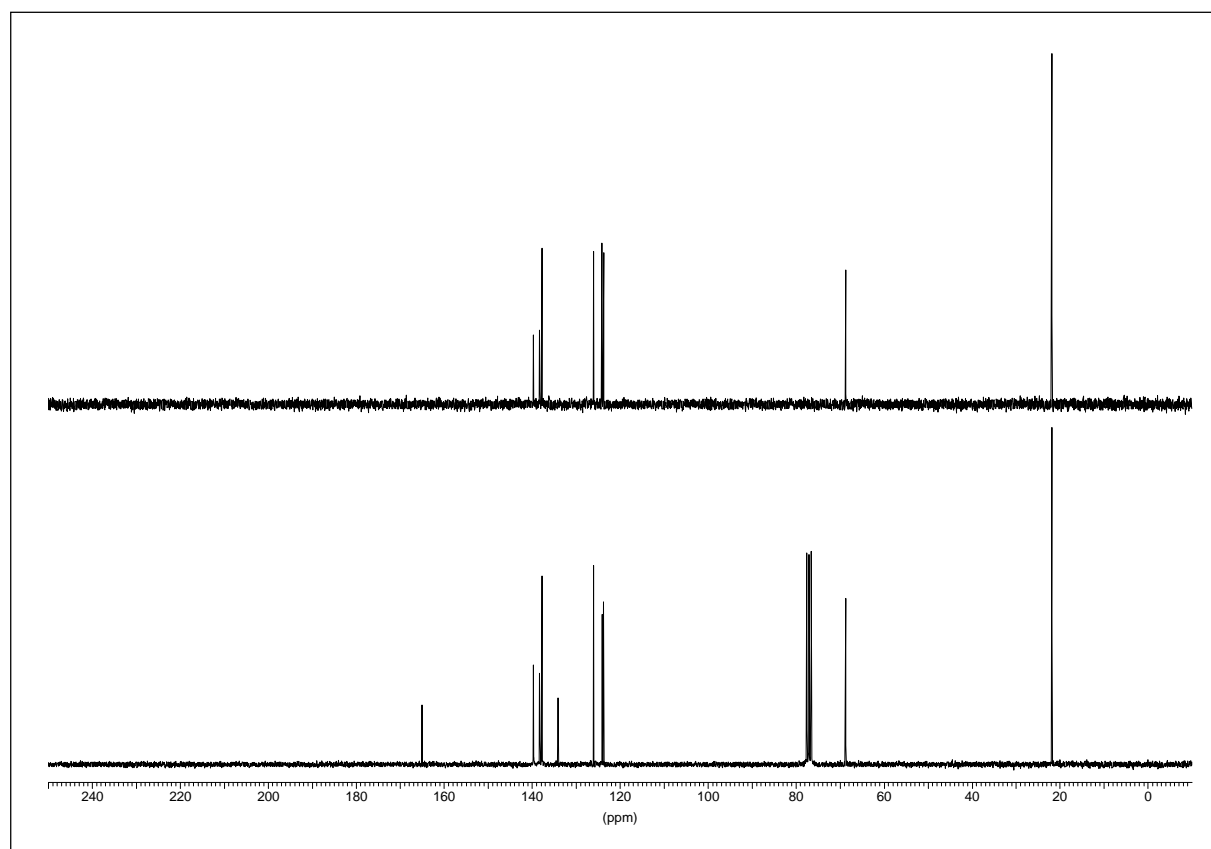
1. NMR-Spektren

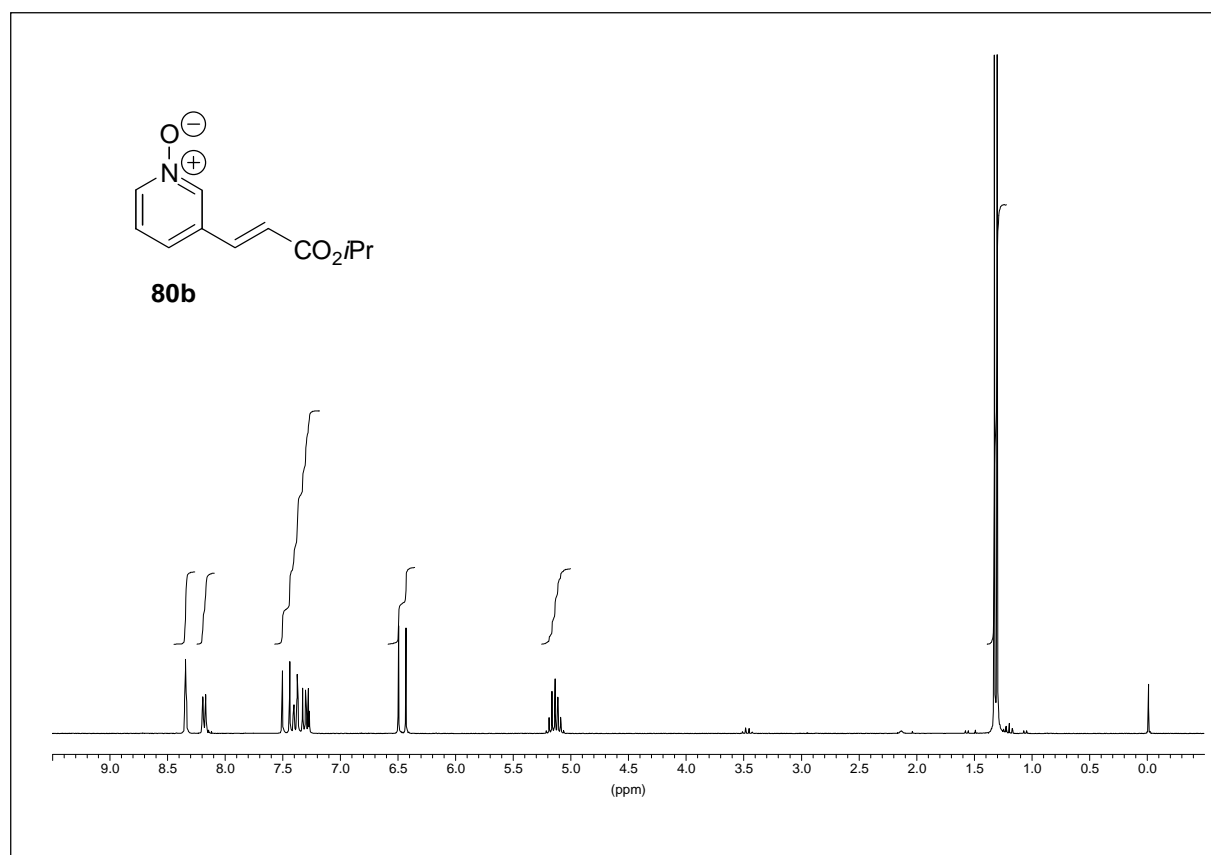
Verbindung	Seite
81b	215
80b	216
118/119	217
120/121	218
122/123	219
150b	220
153	220
158	221
287a	222
287b	223
314	224
304b	225
338/339	226
344	227
345	229
348	232
349	233
351	234
352	235
356	236
358	237



^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz)

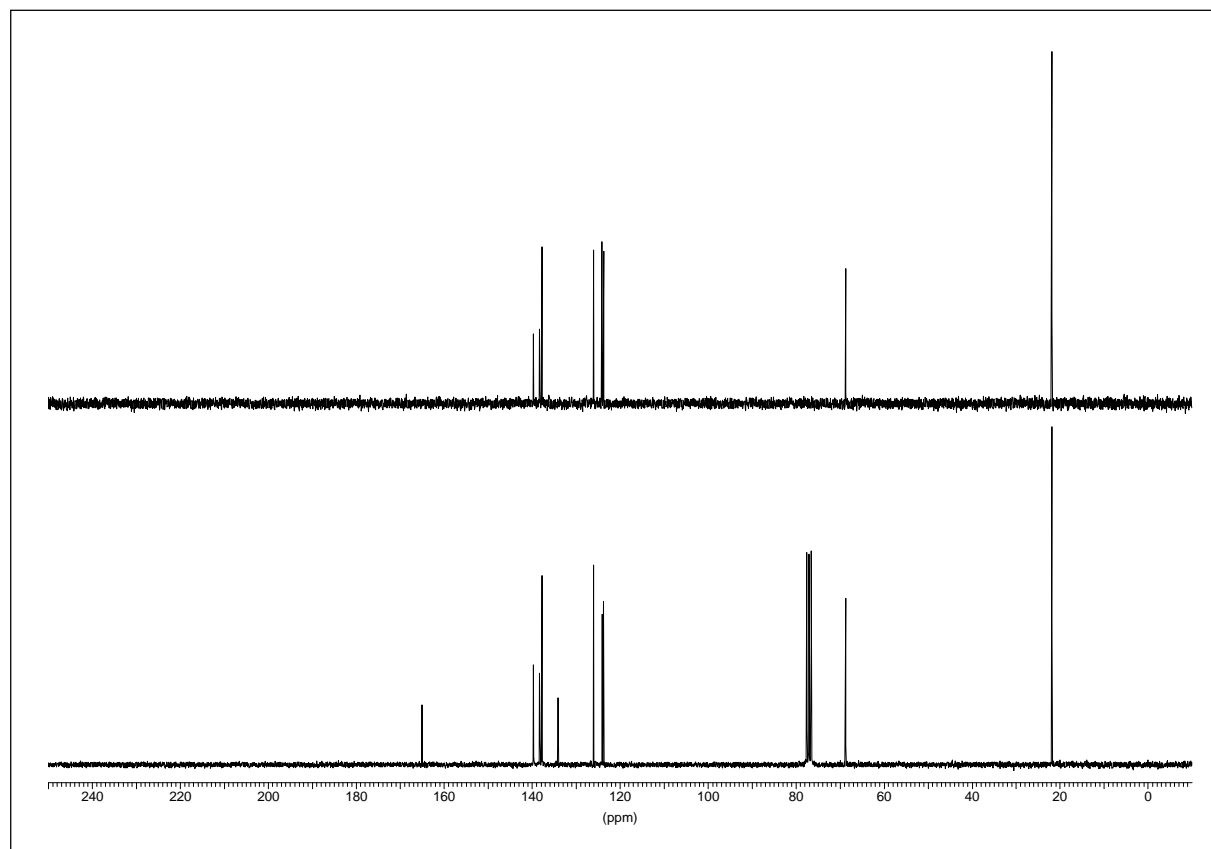
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz)/DEPT-135

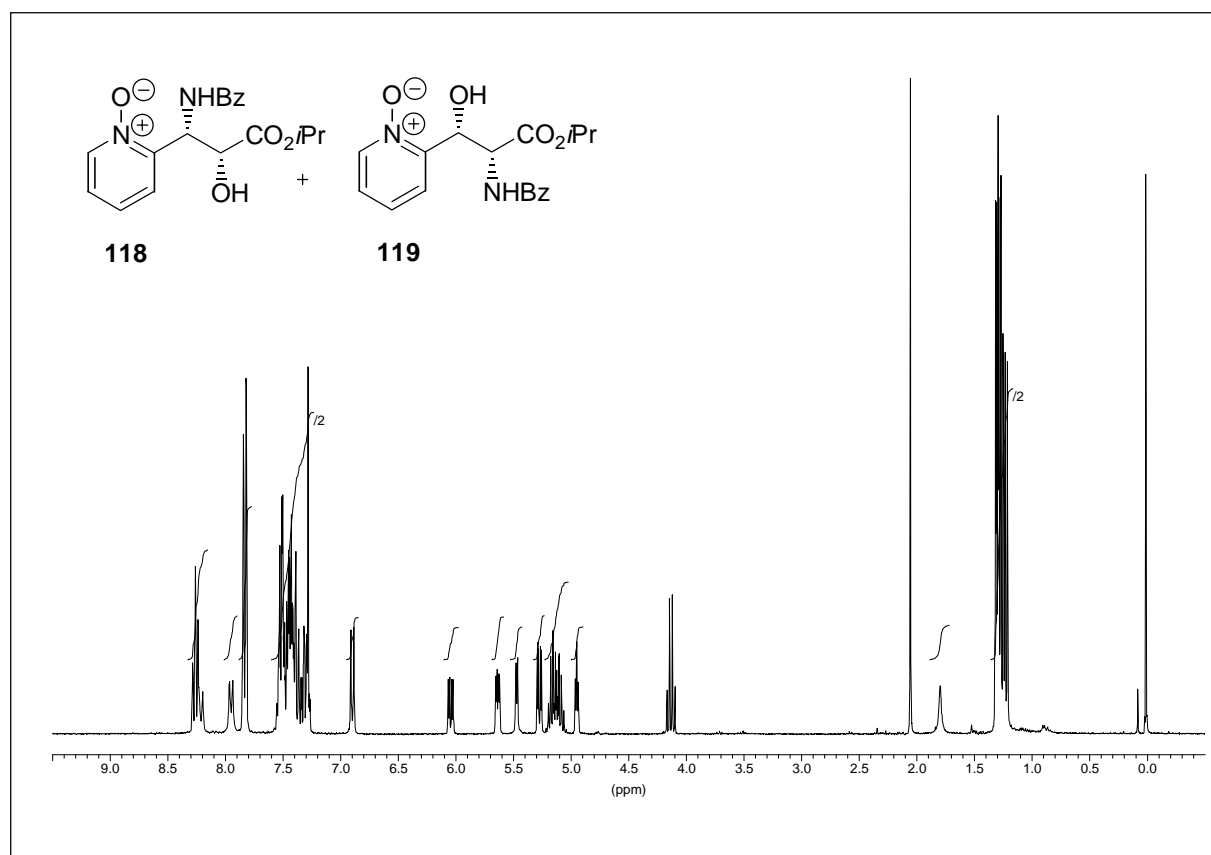




^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz)

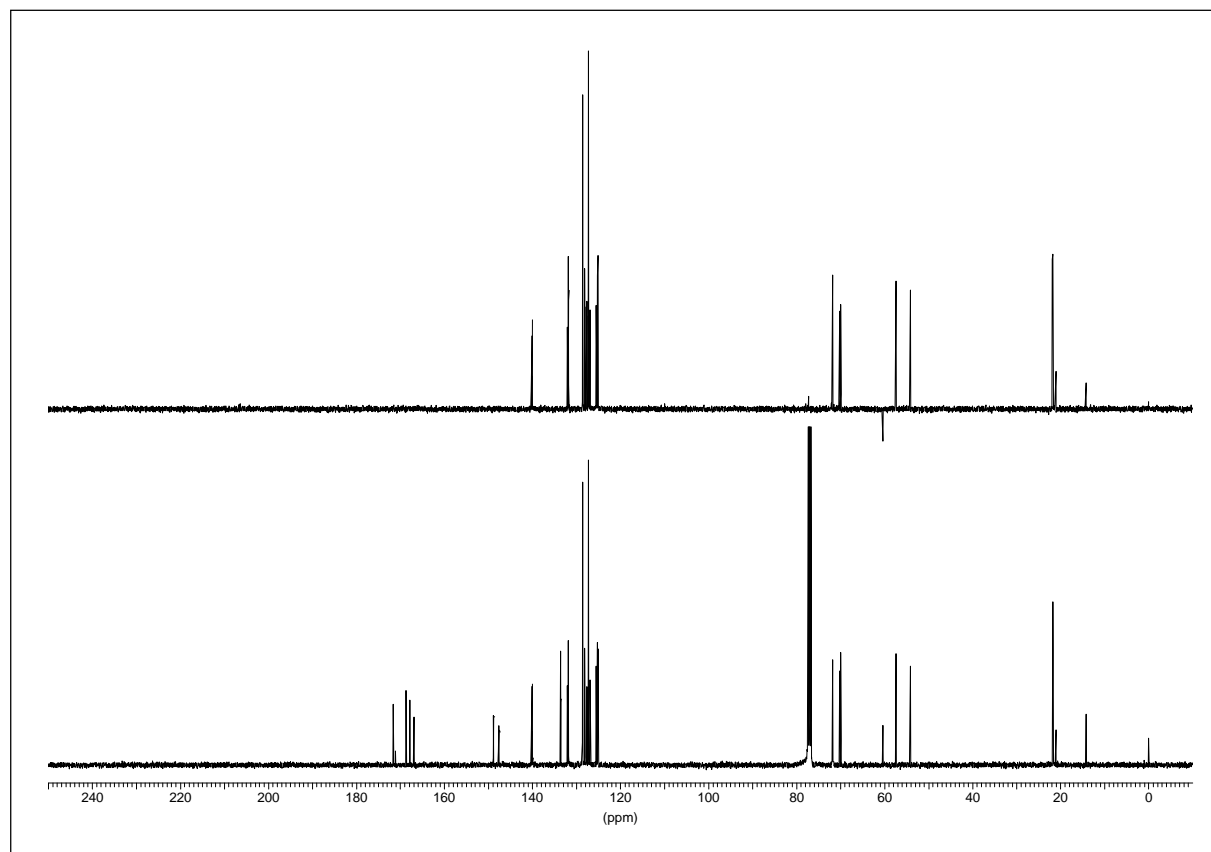
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz)/DEPT-135

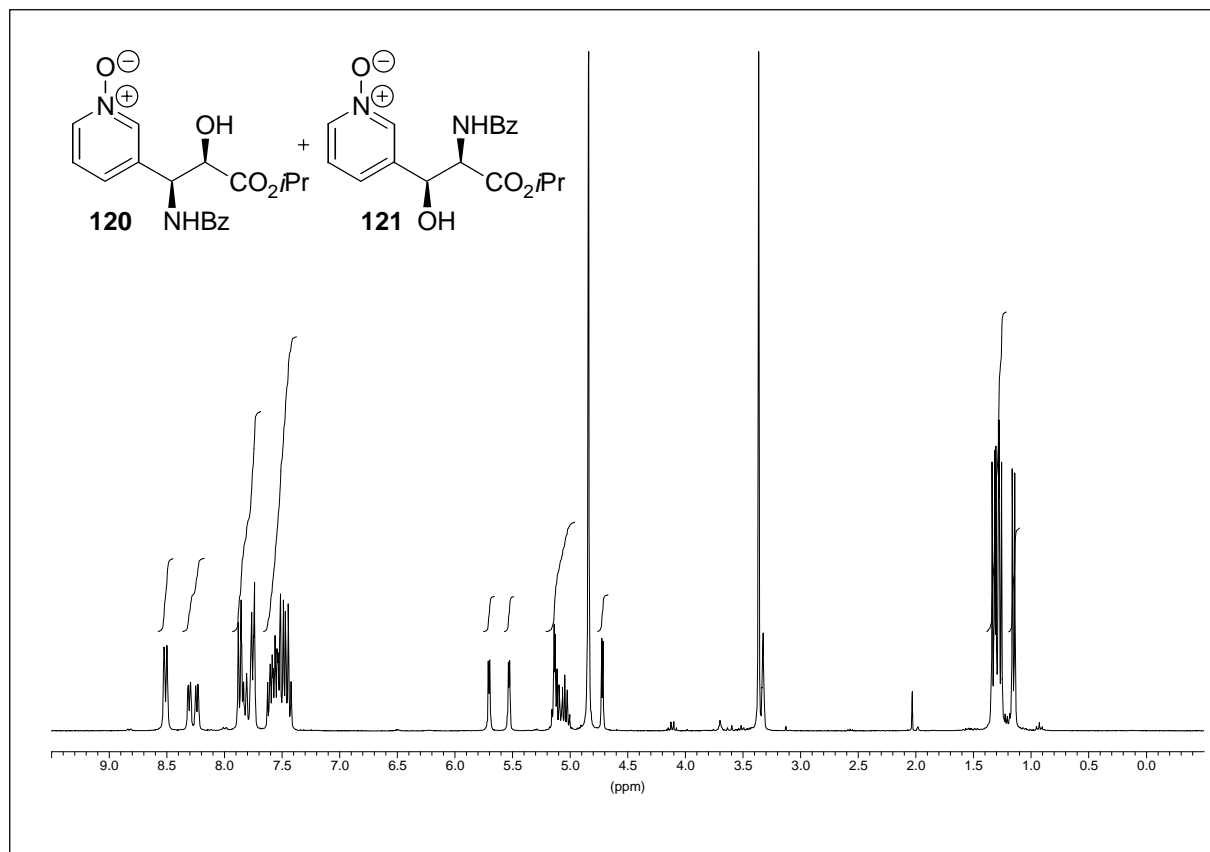




^1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz)

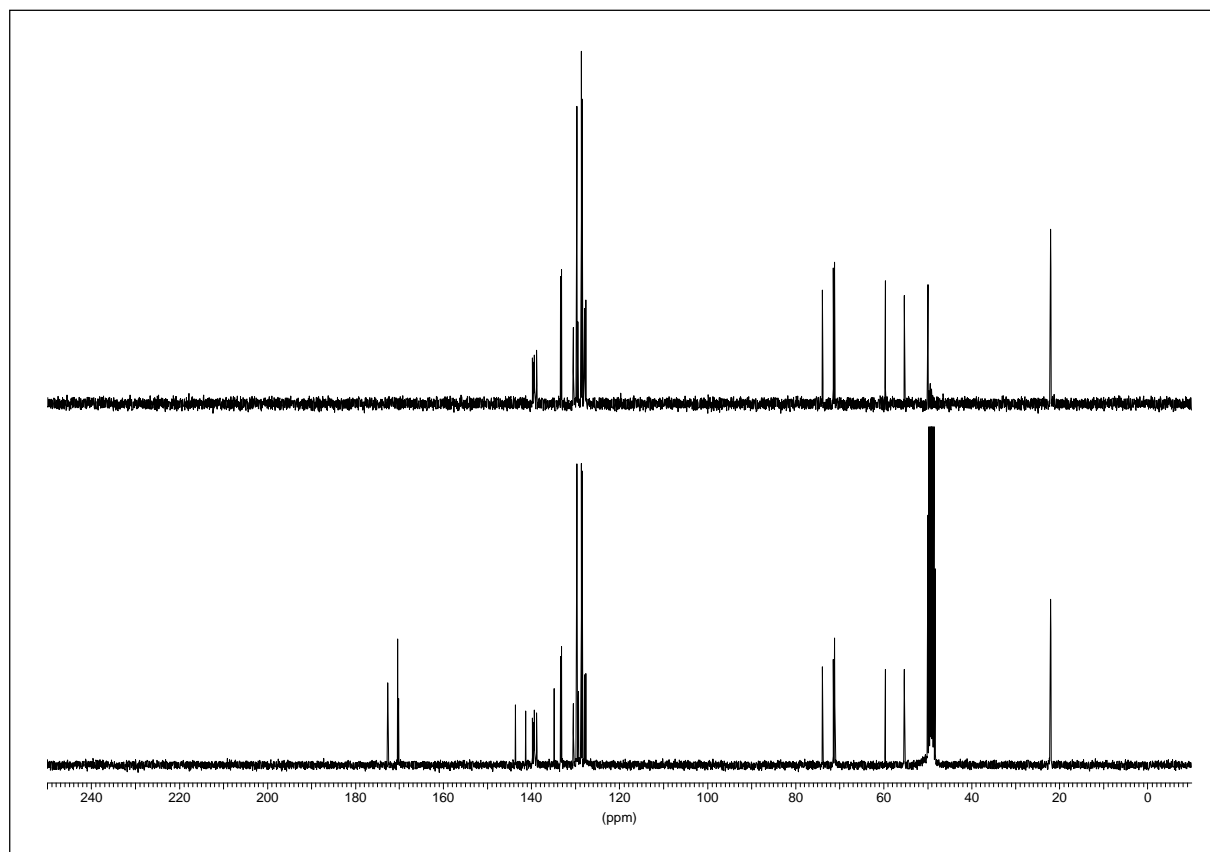
^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz)/DEPT-135

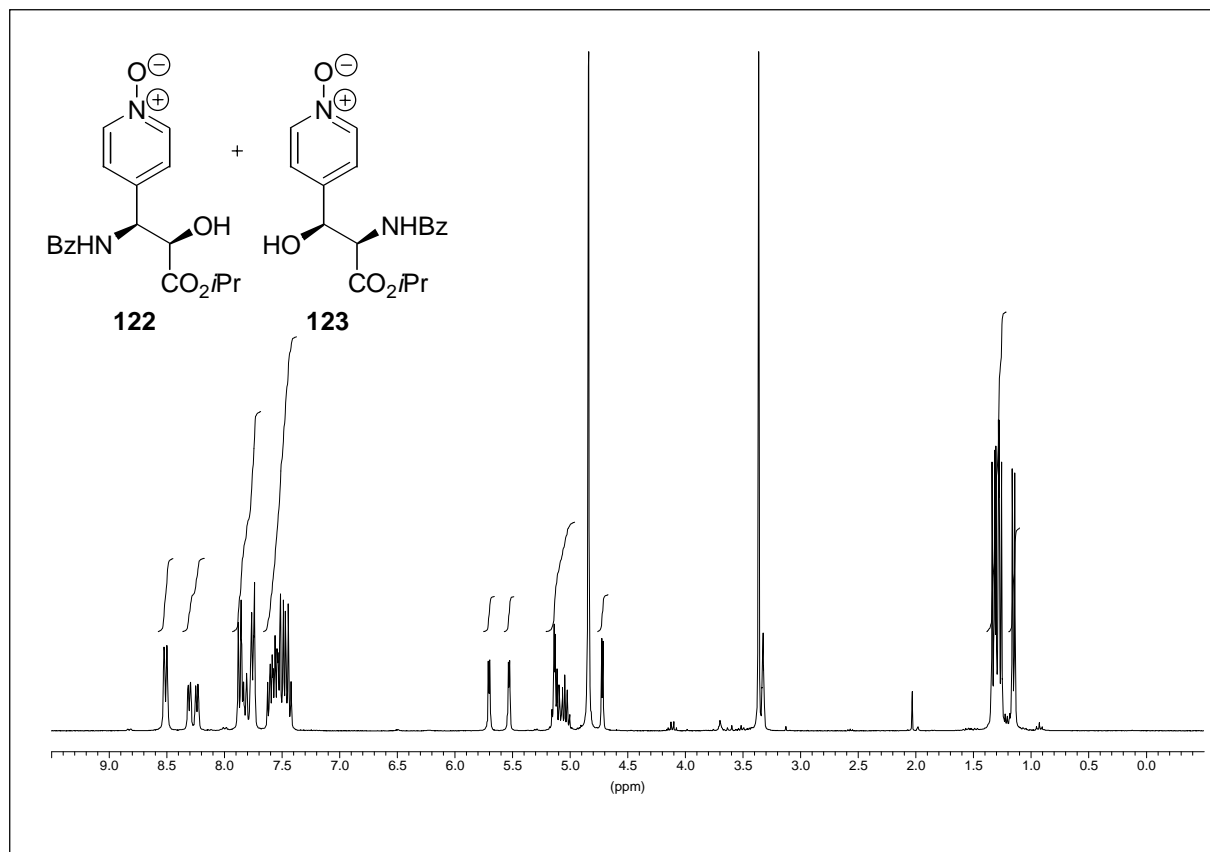




^1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz)

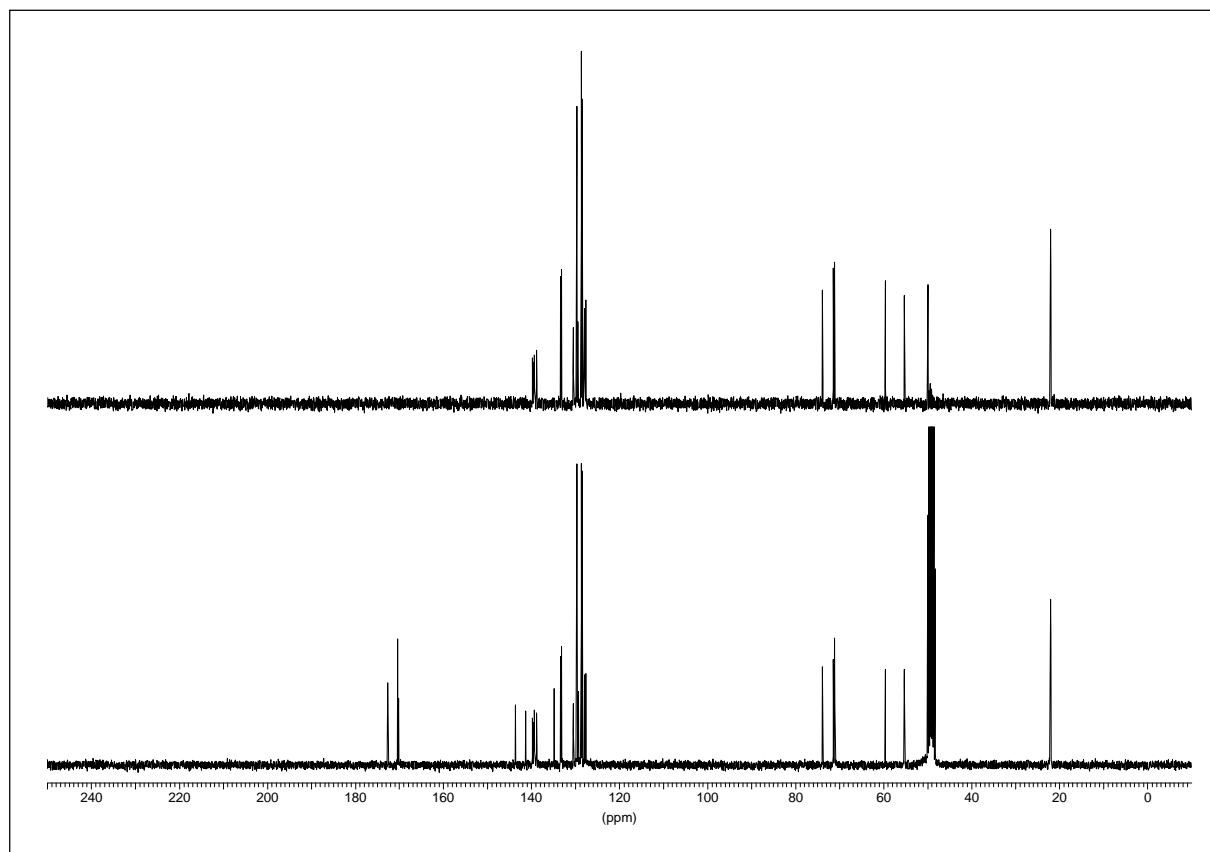
^{13}C -NMR (CD_3OD , 75 MHz)/DEPT-135

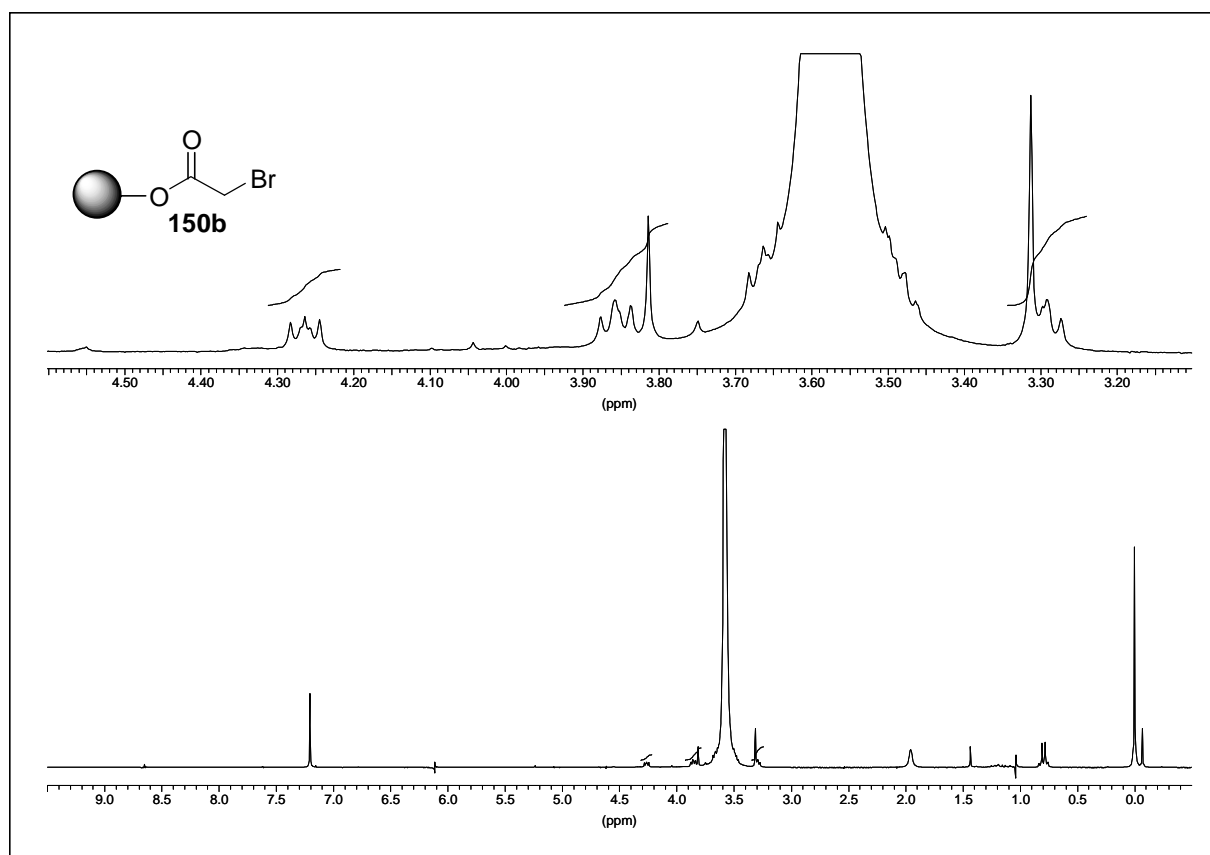




^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz)

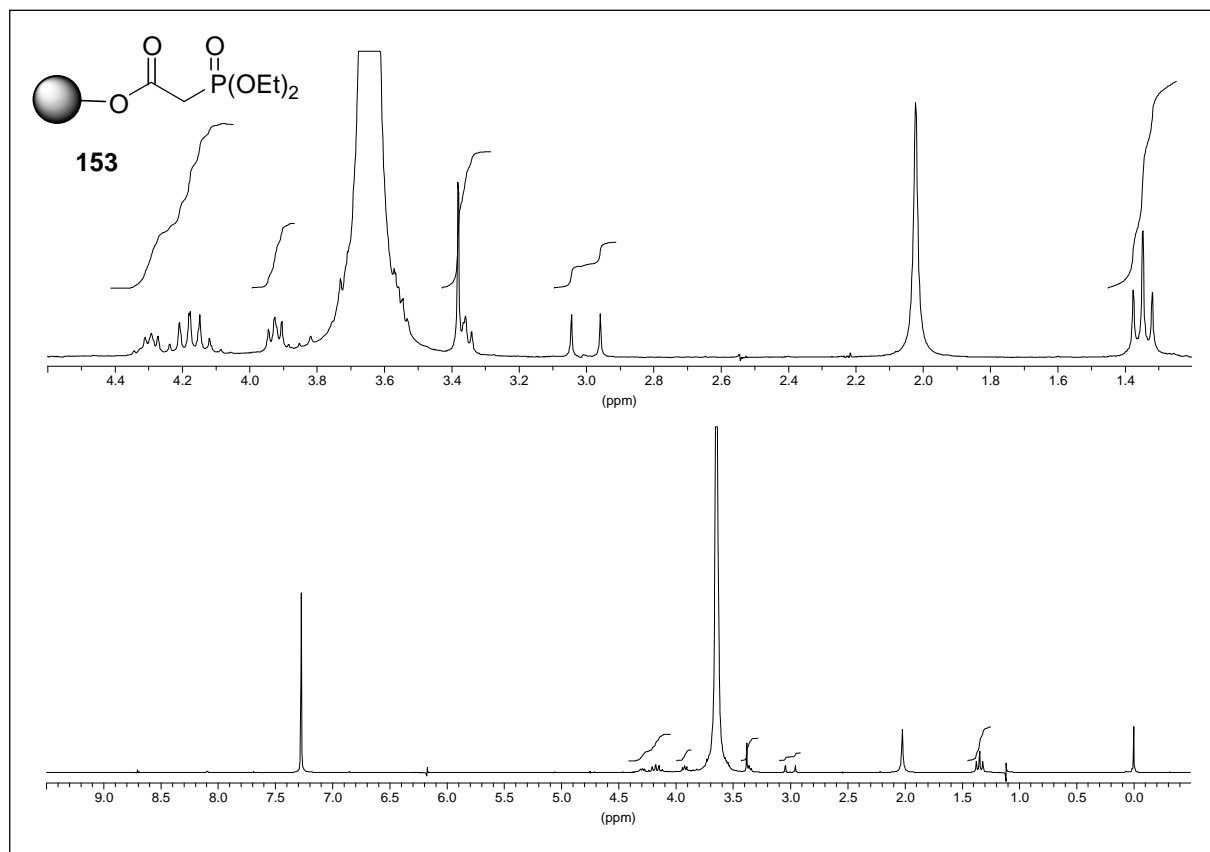
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz)/DEPT-135

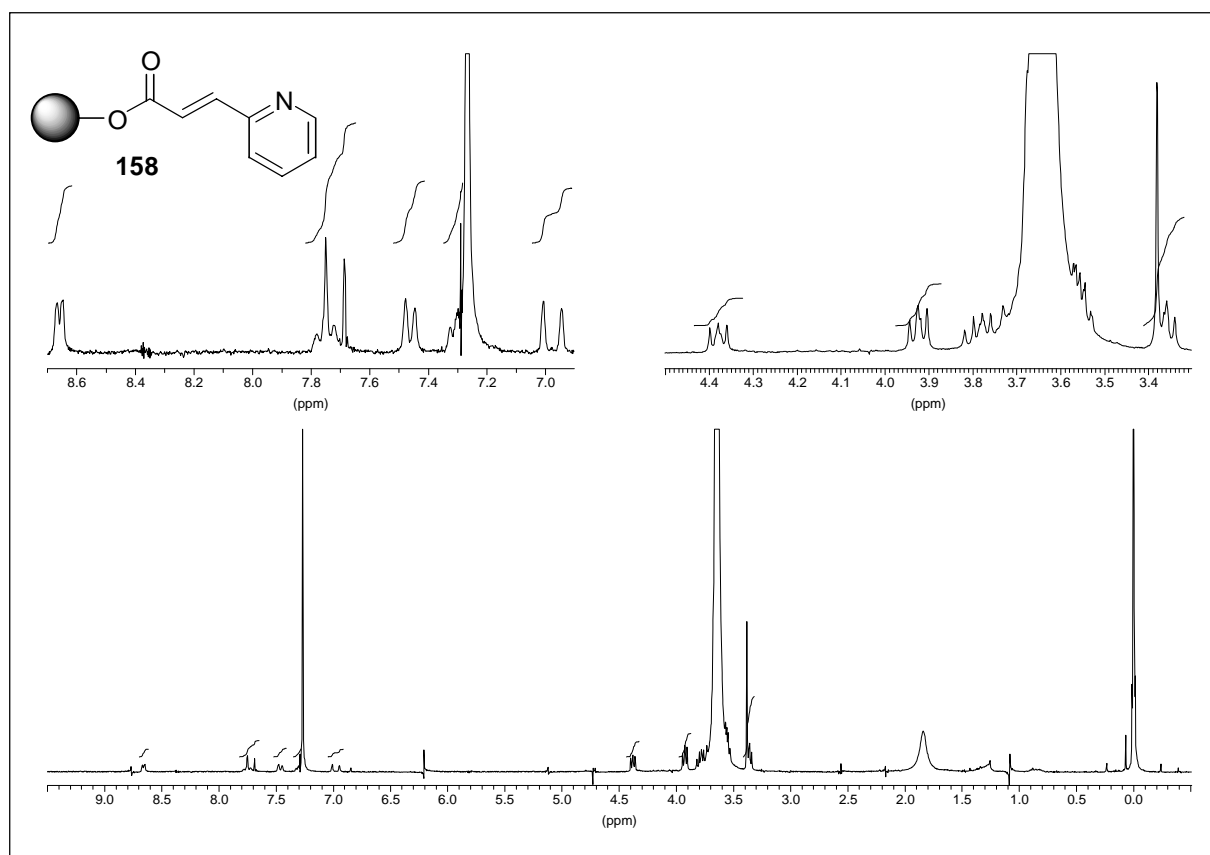


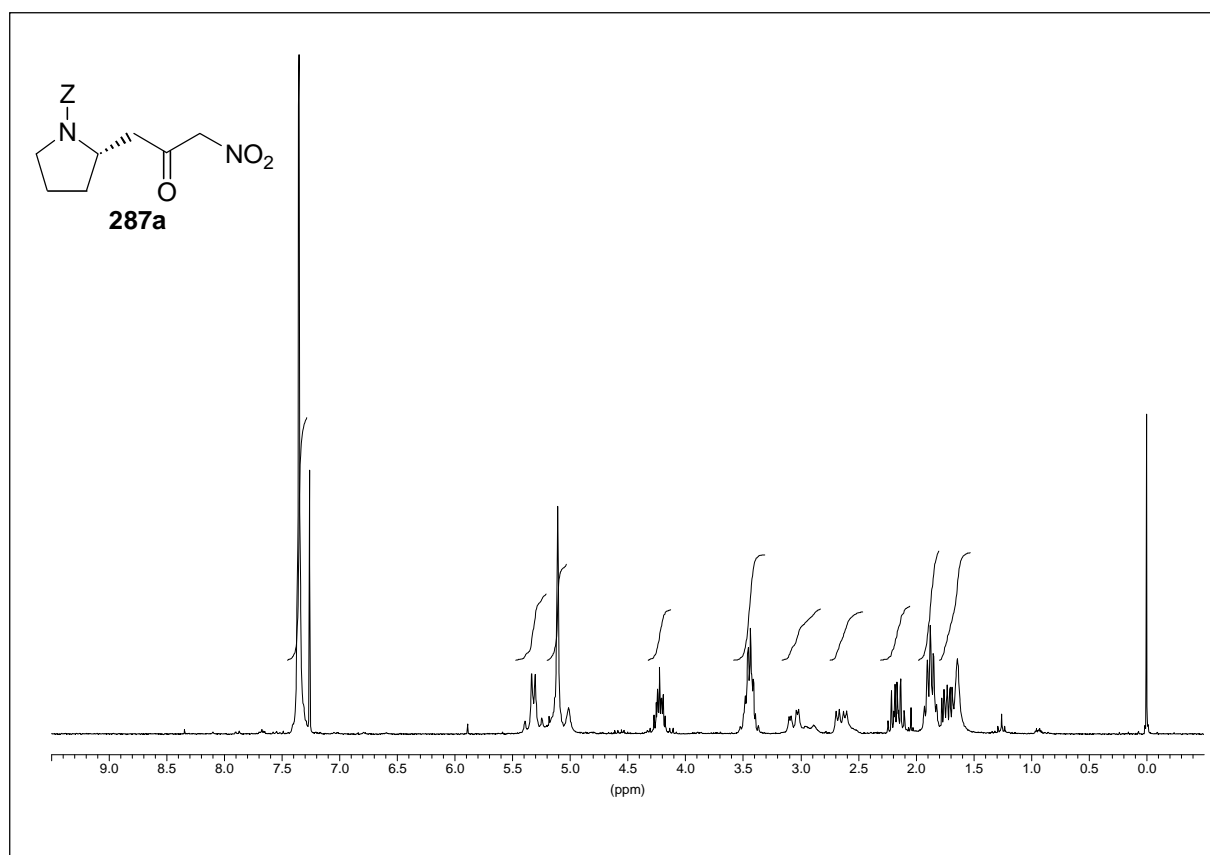


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 250 MHz)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 250 MHz)

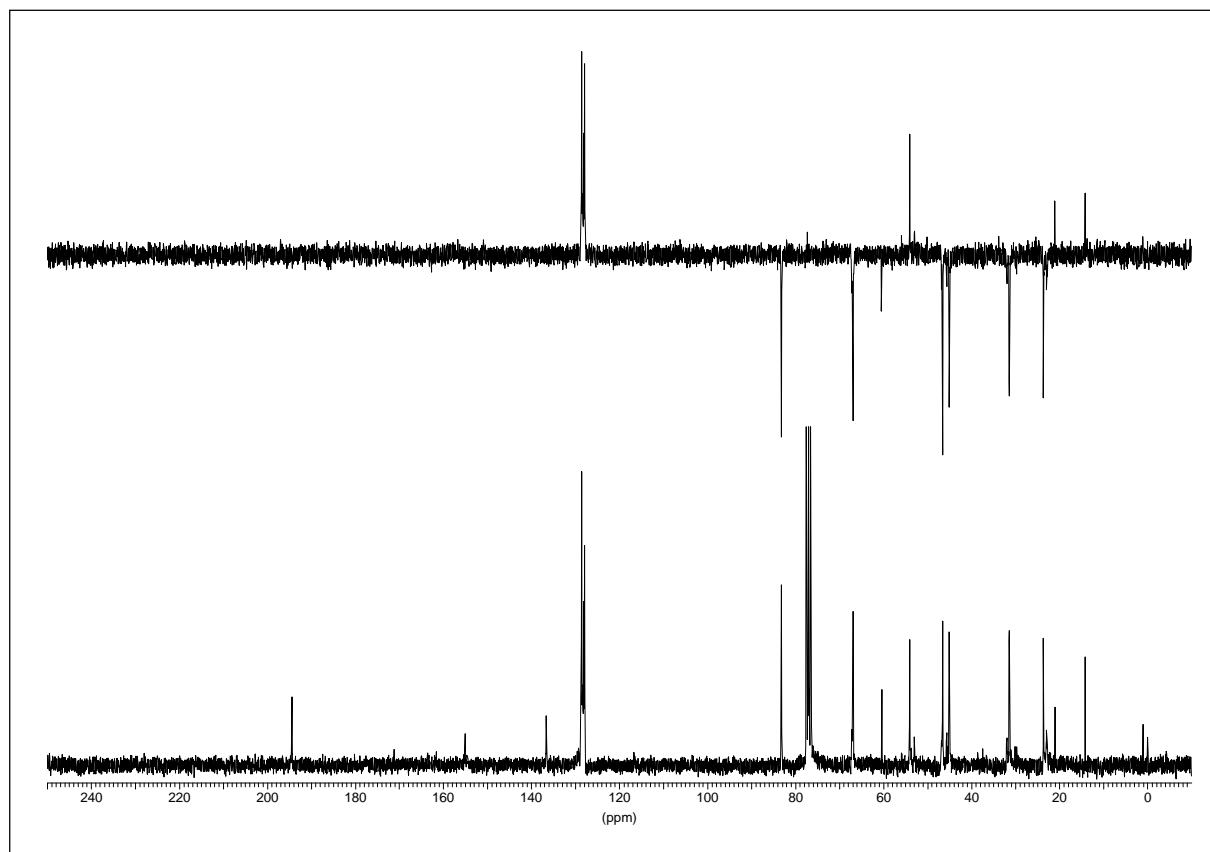


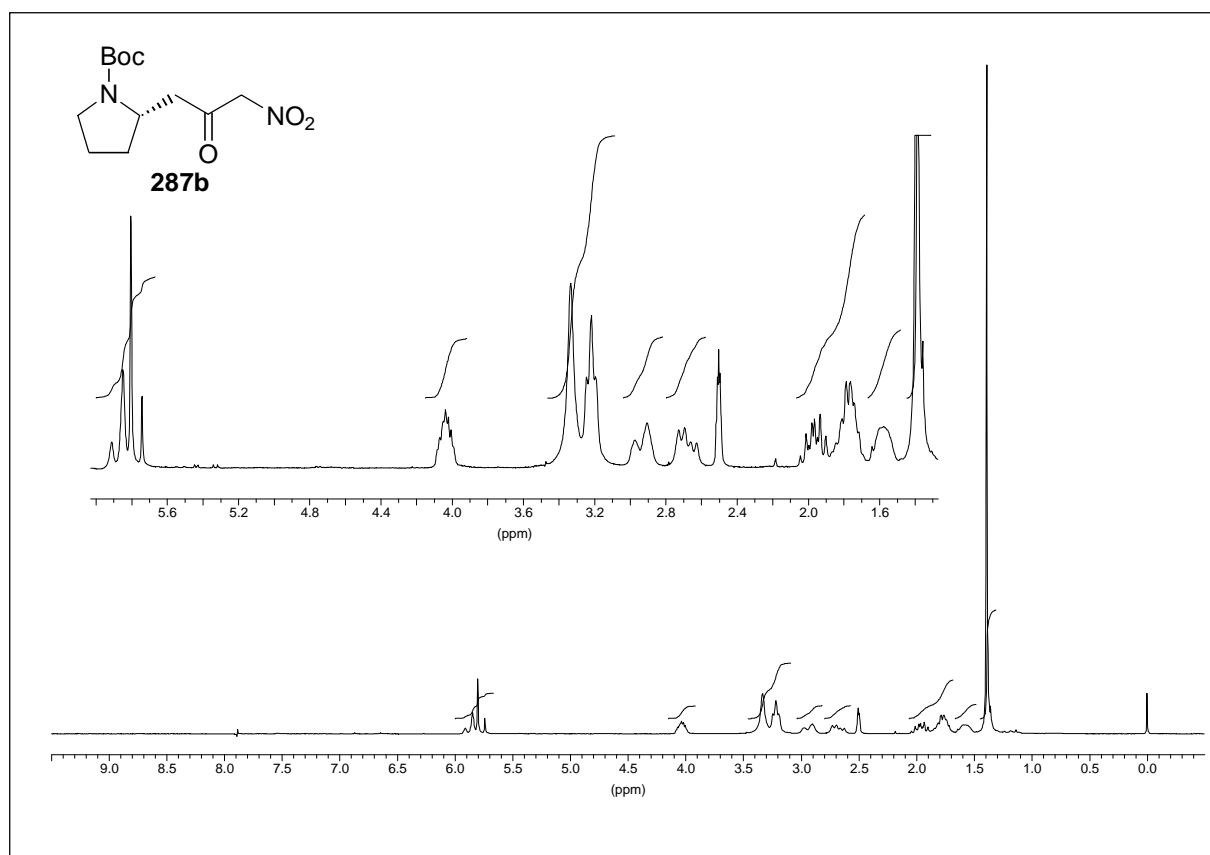
 ^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz)

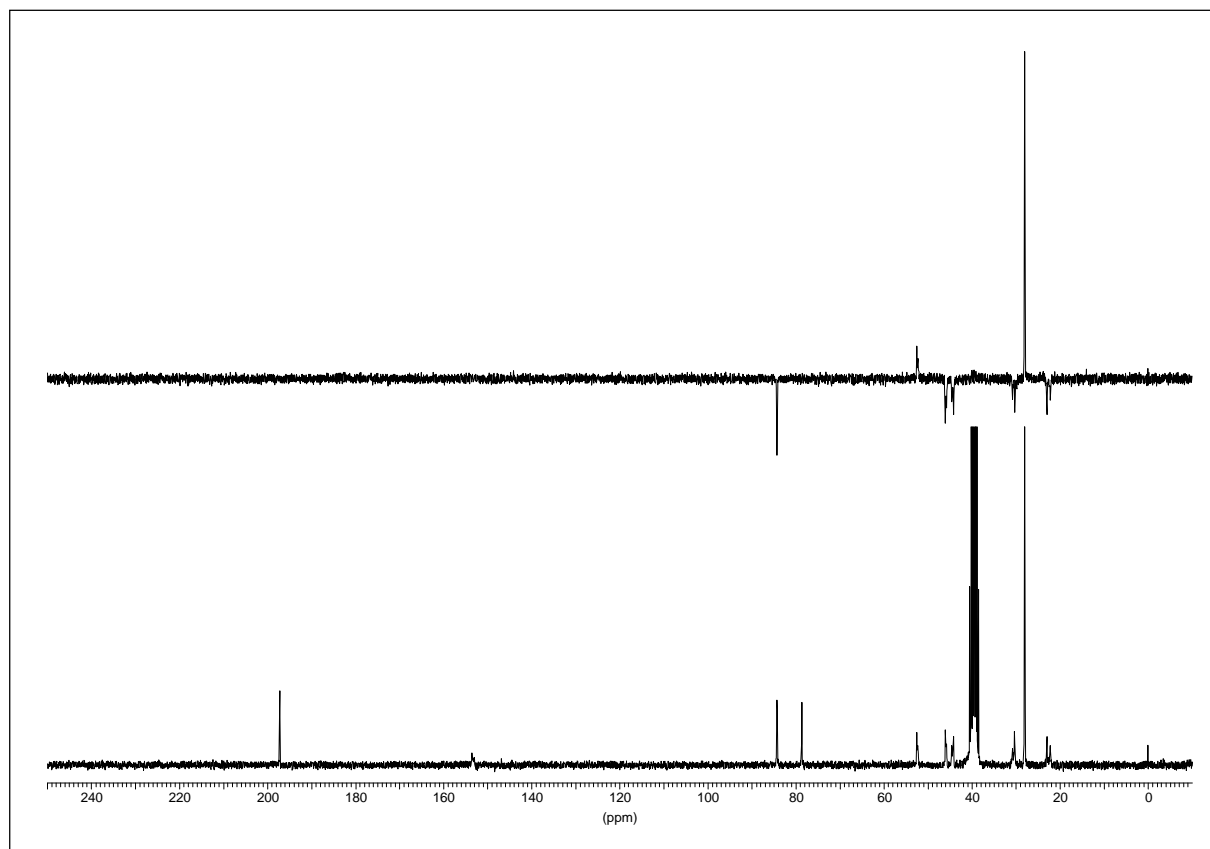
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz)/DEPT-135

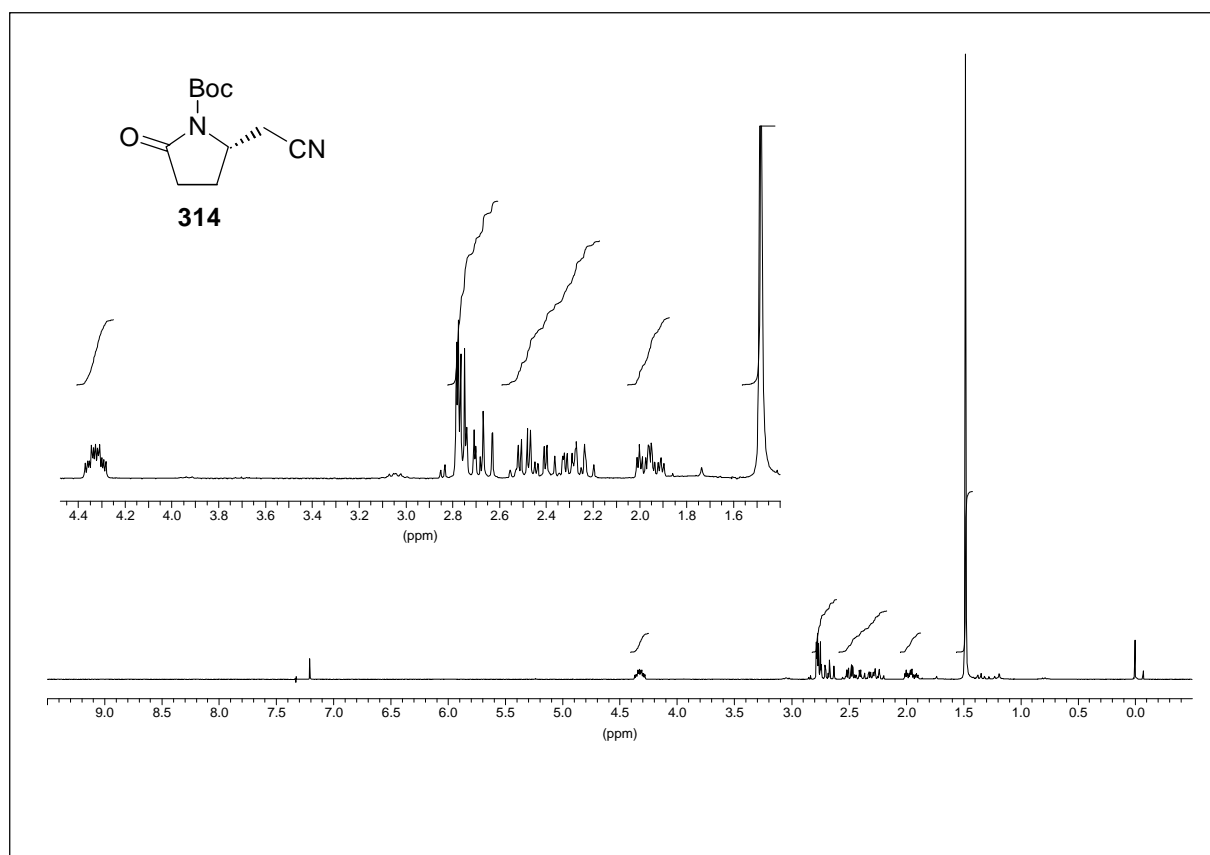




^1H -NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz)

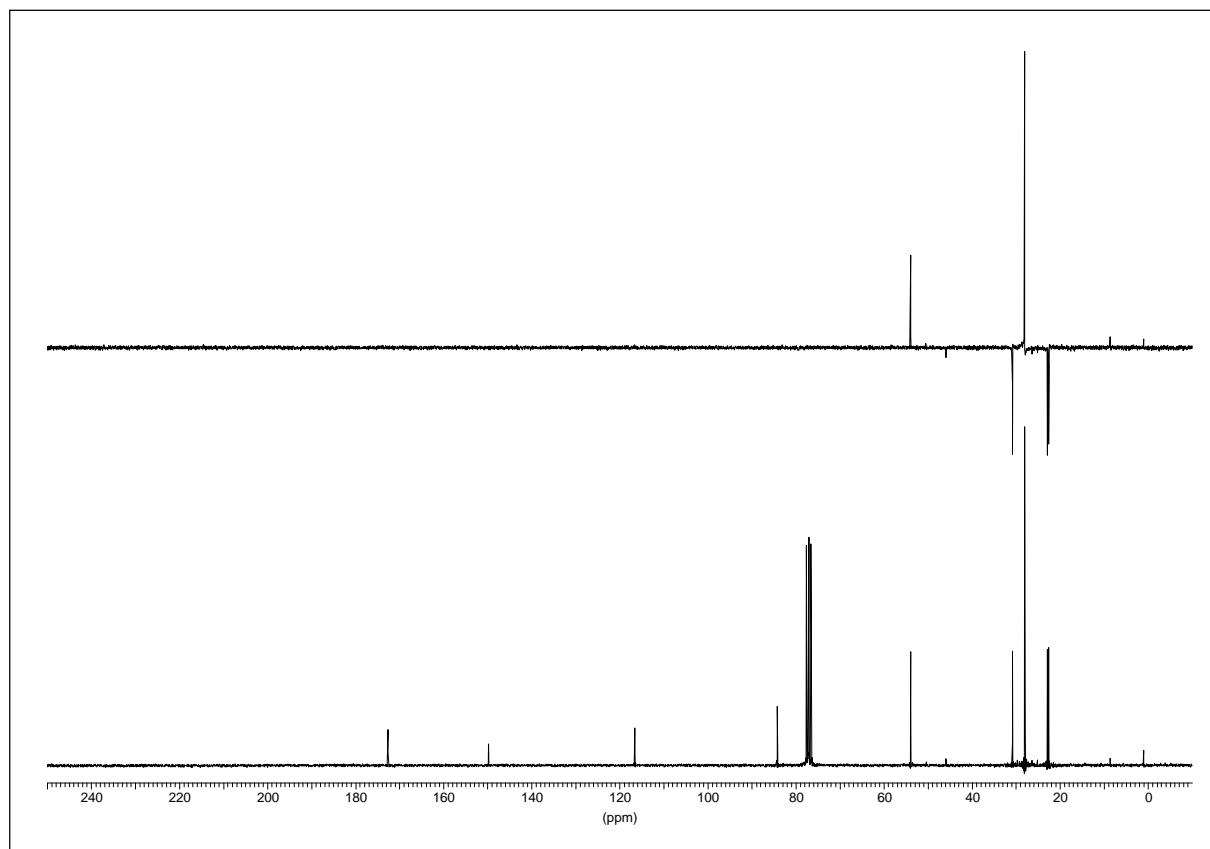
^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 63 MHz)/DEPT-135

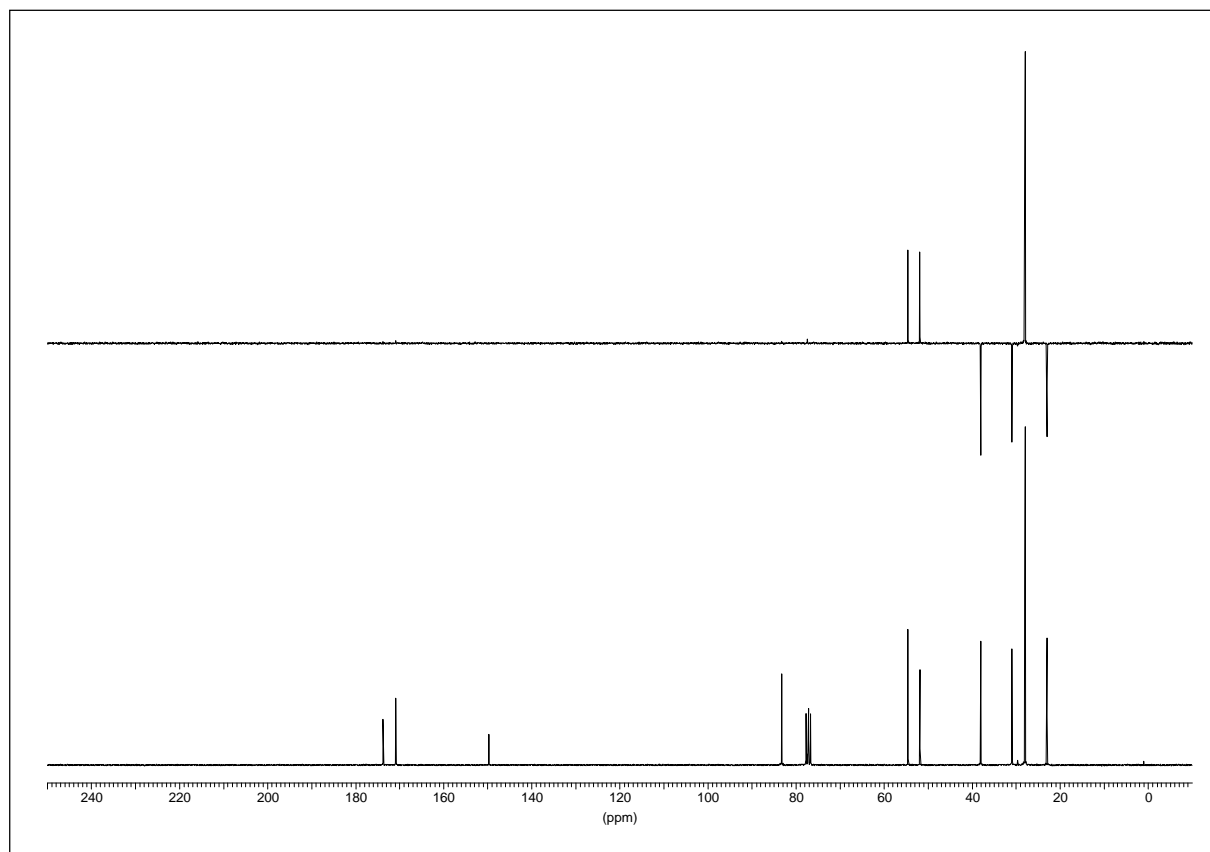
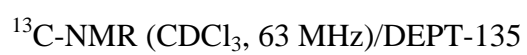


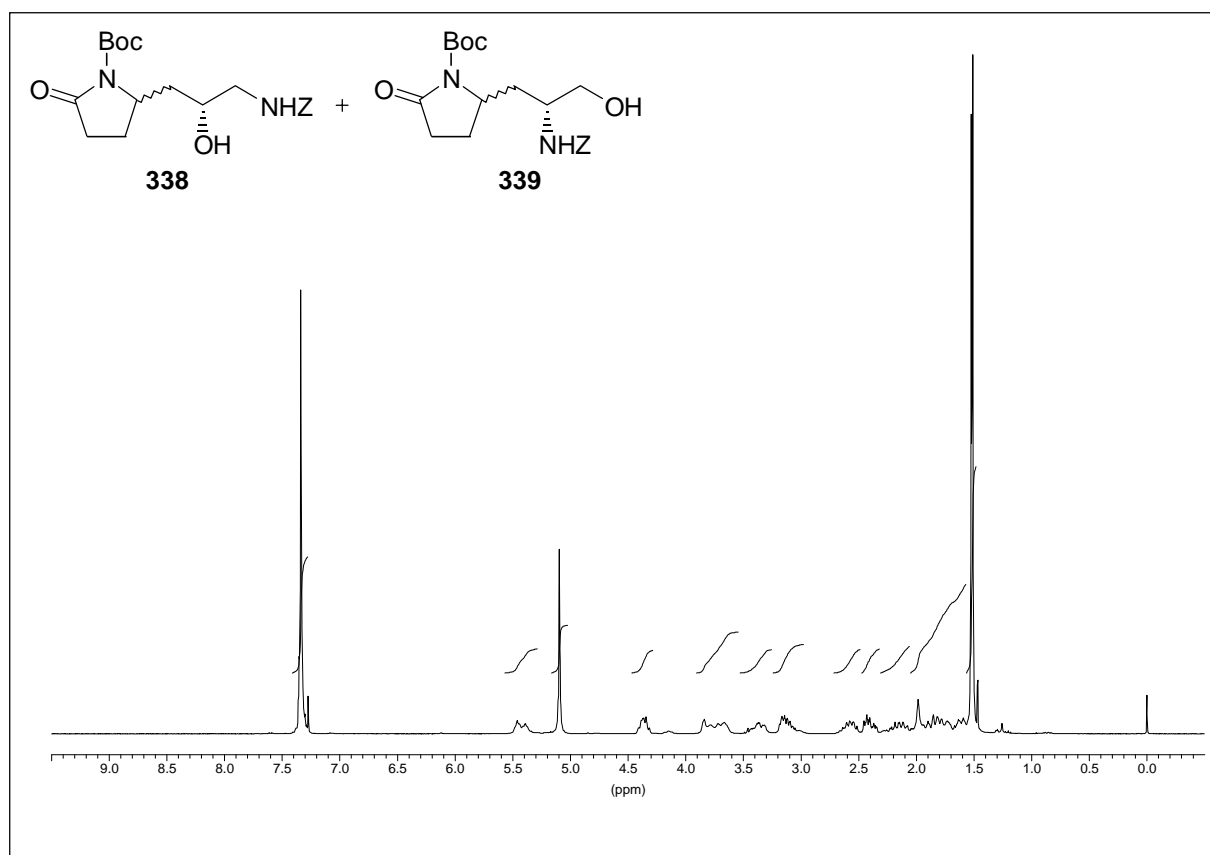


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz)/DEPT-135

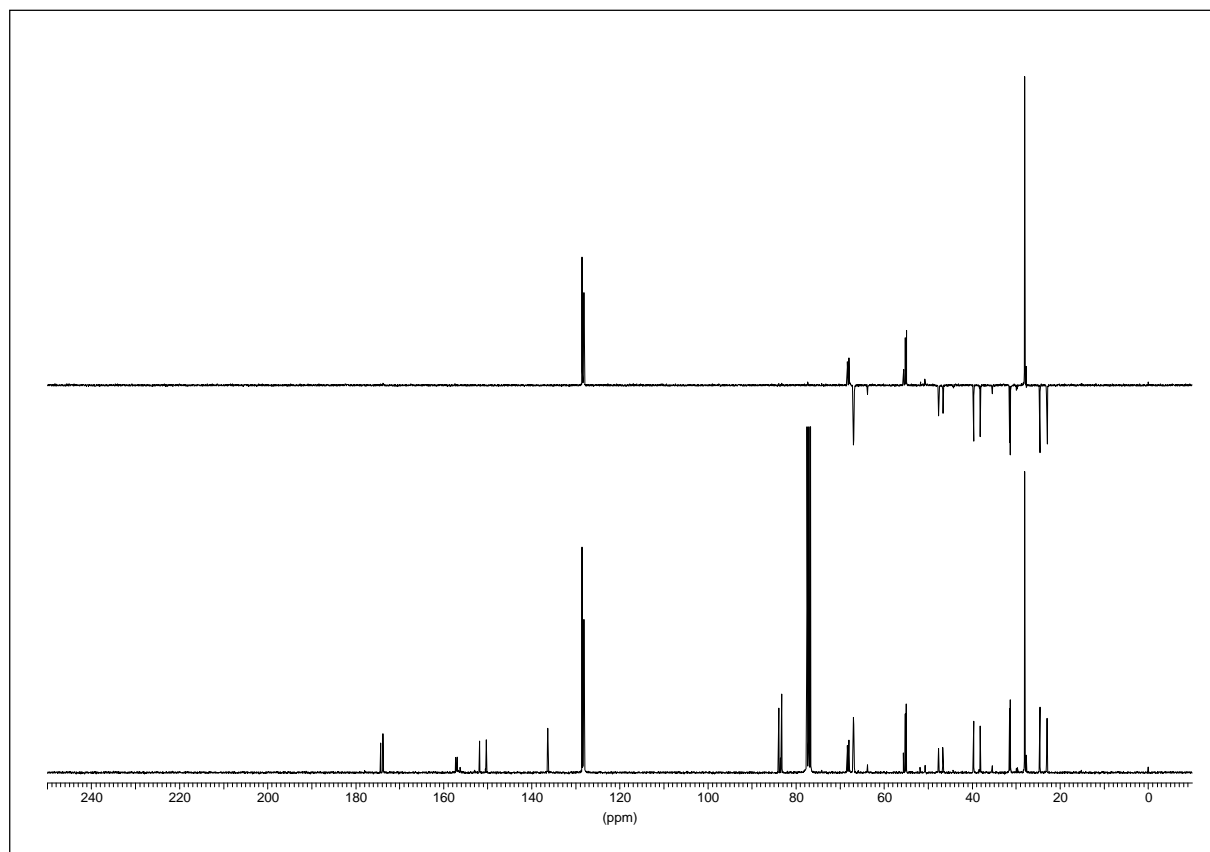


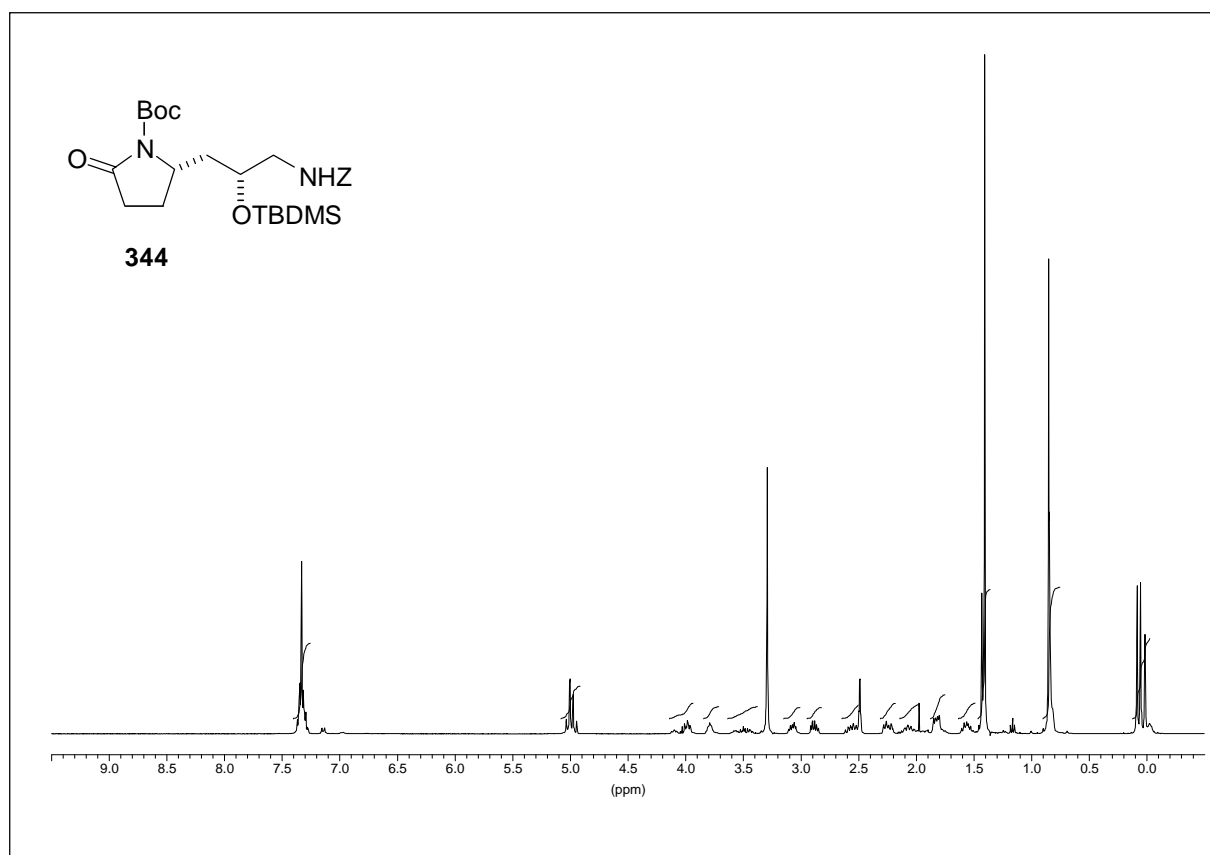




^1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz)

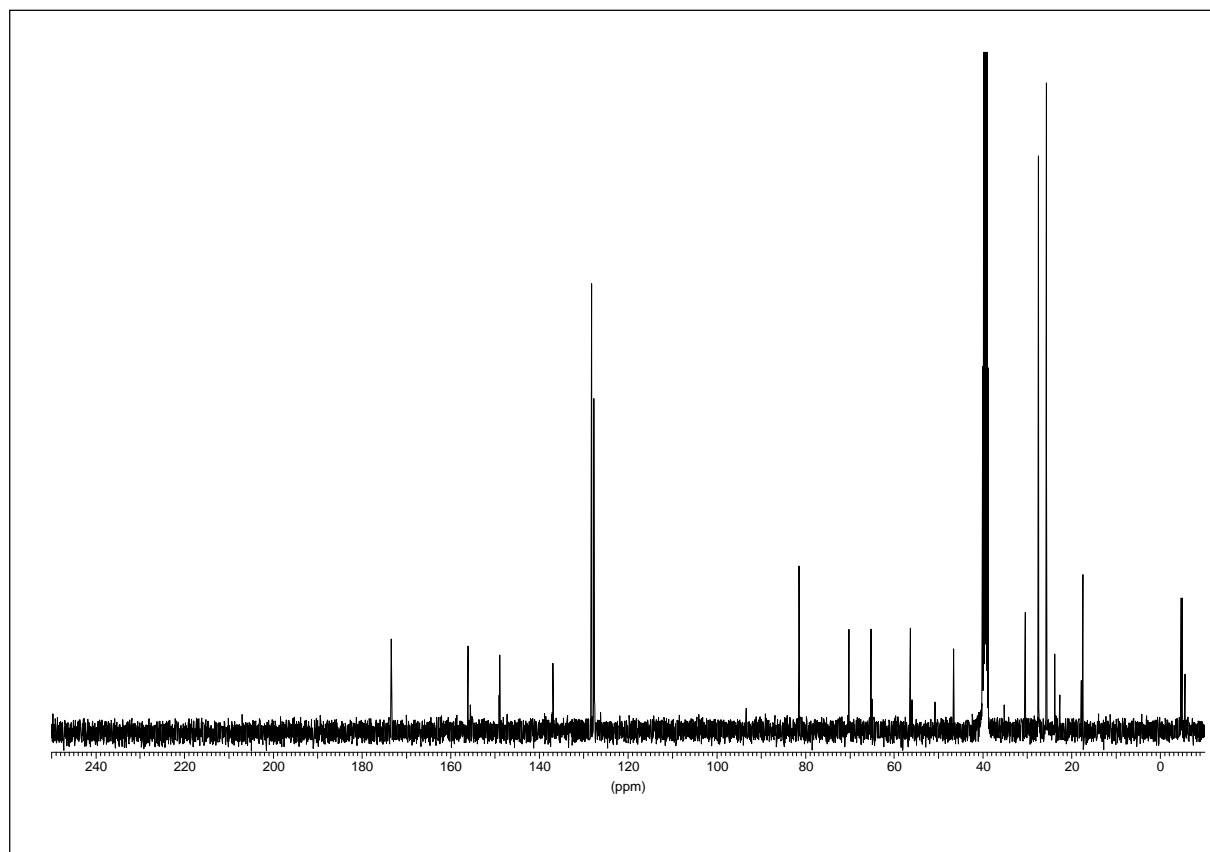
^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz)/DEPT-135

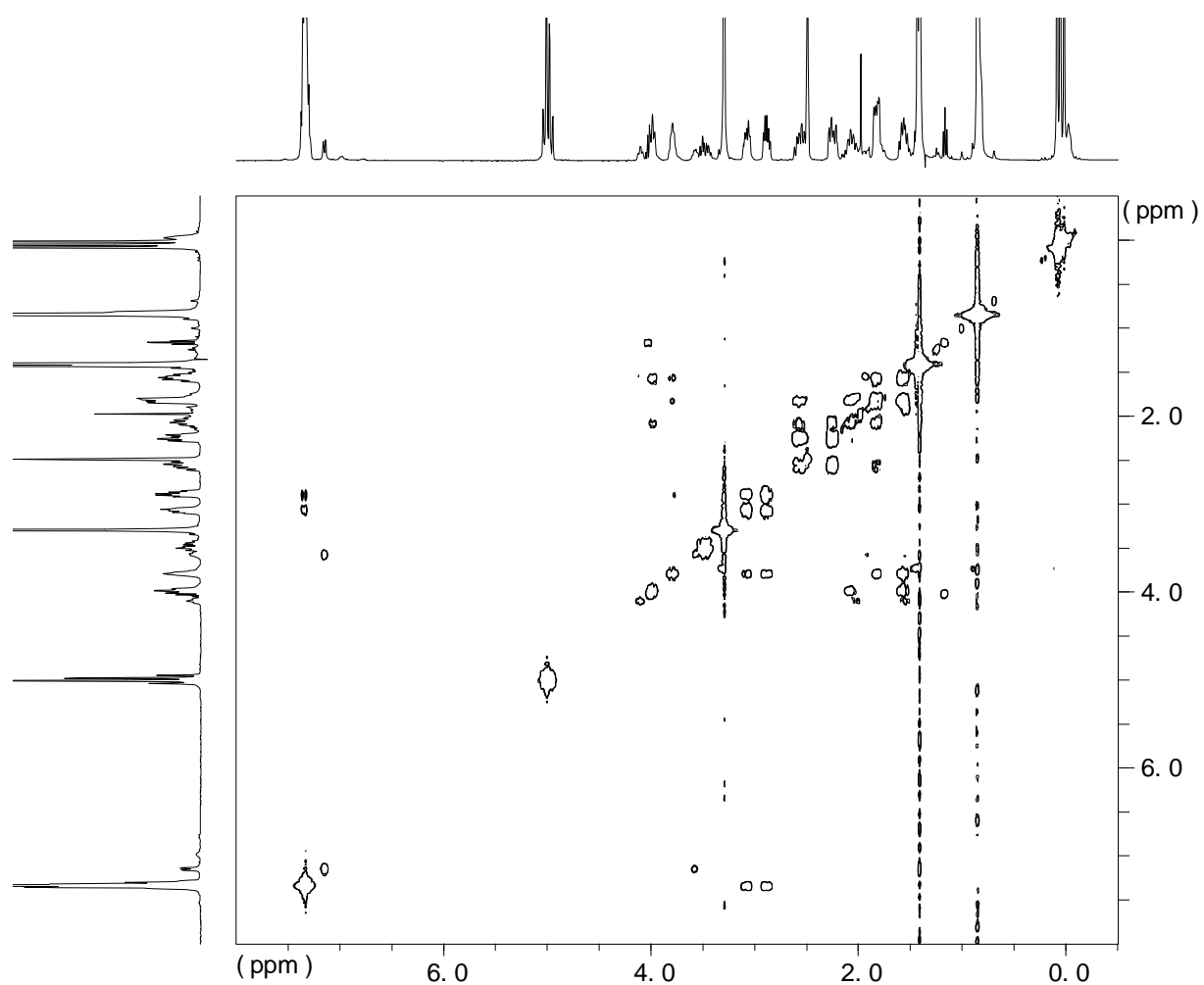




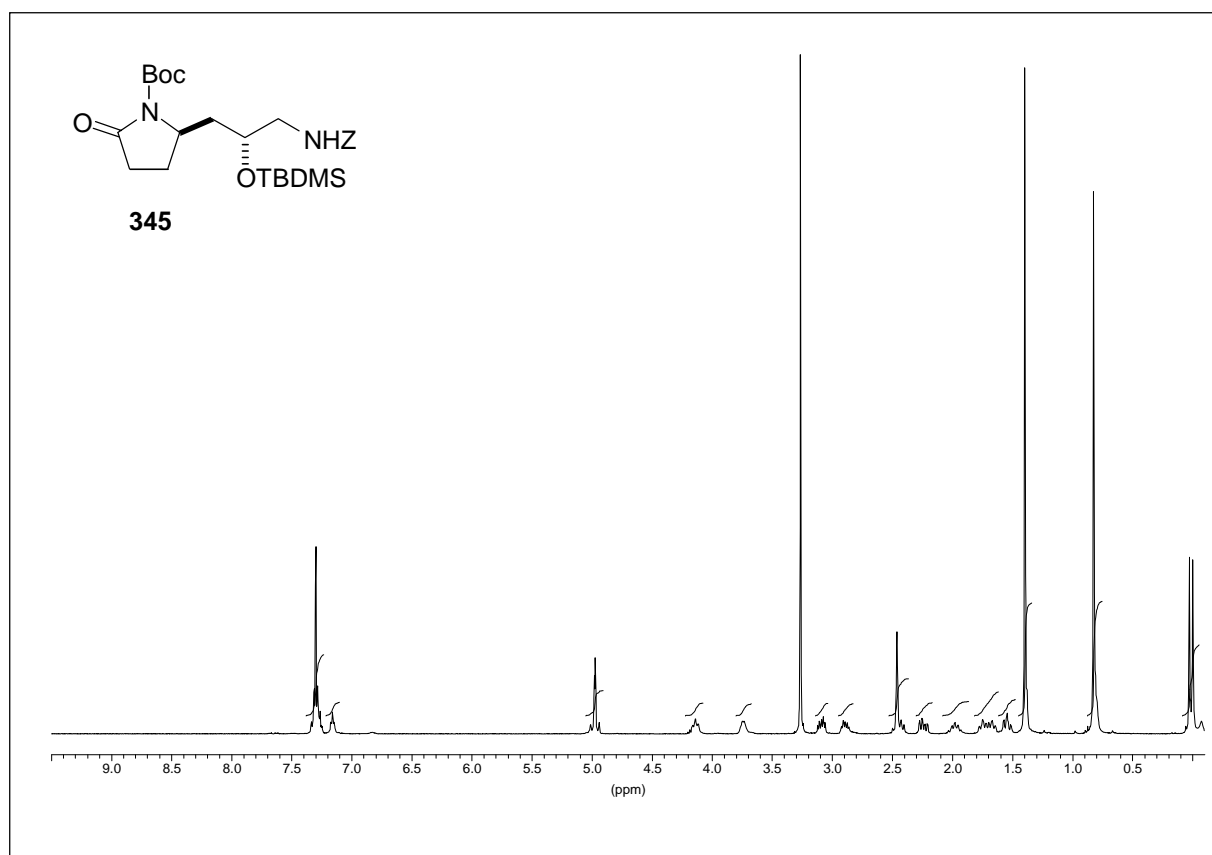
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz)



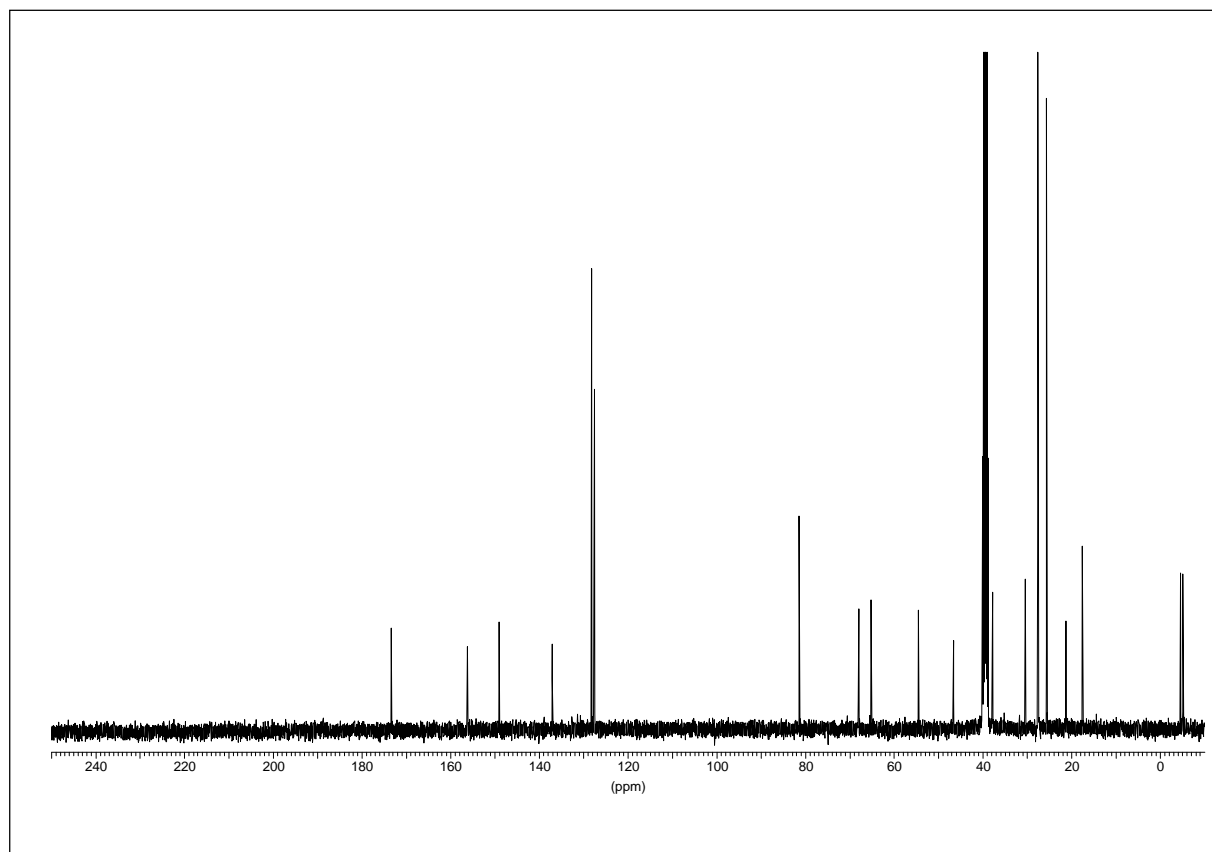


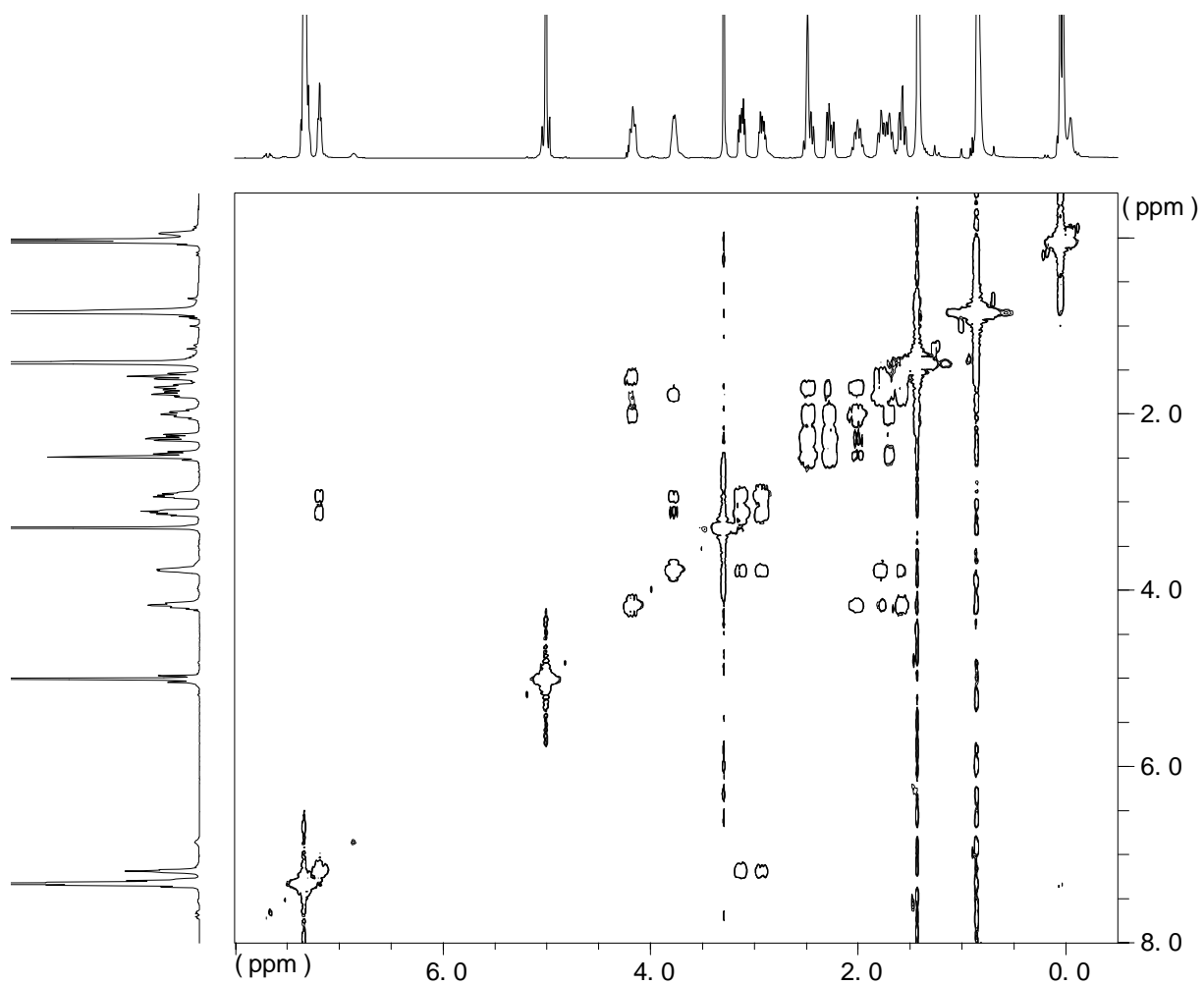
344, COSY (DMSO- d_6 , 400 MHz)



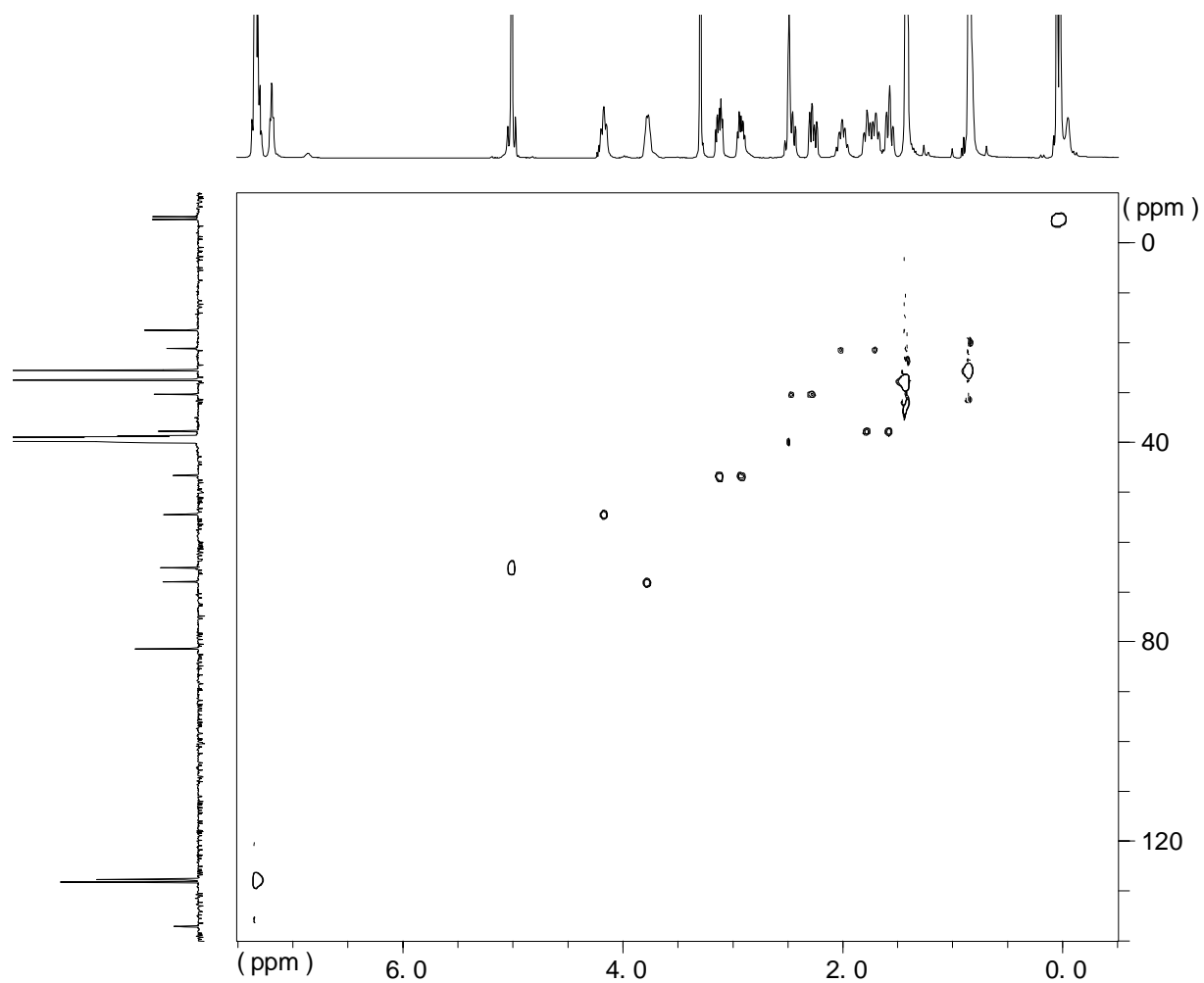
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz)

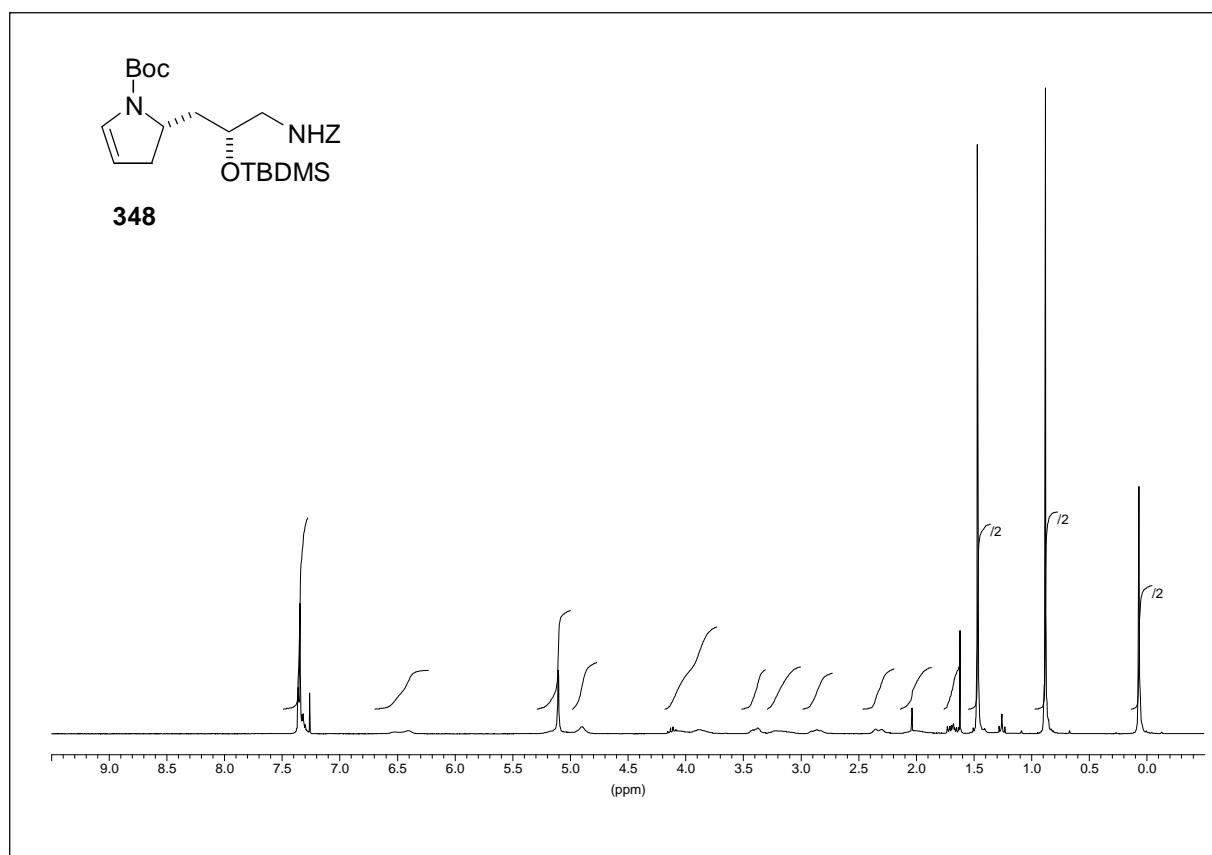




345, COSY (DMSO- d_6 , 400 MHz)

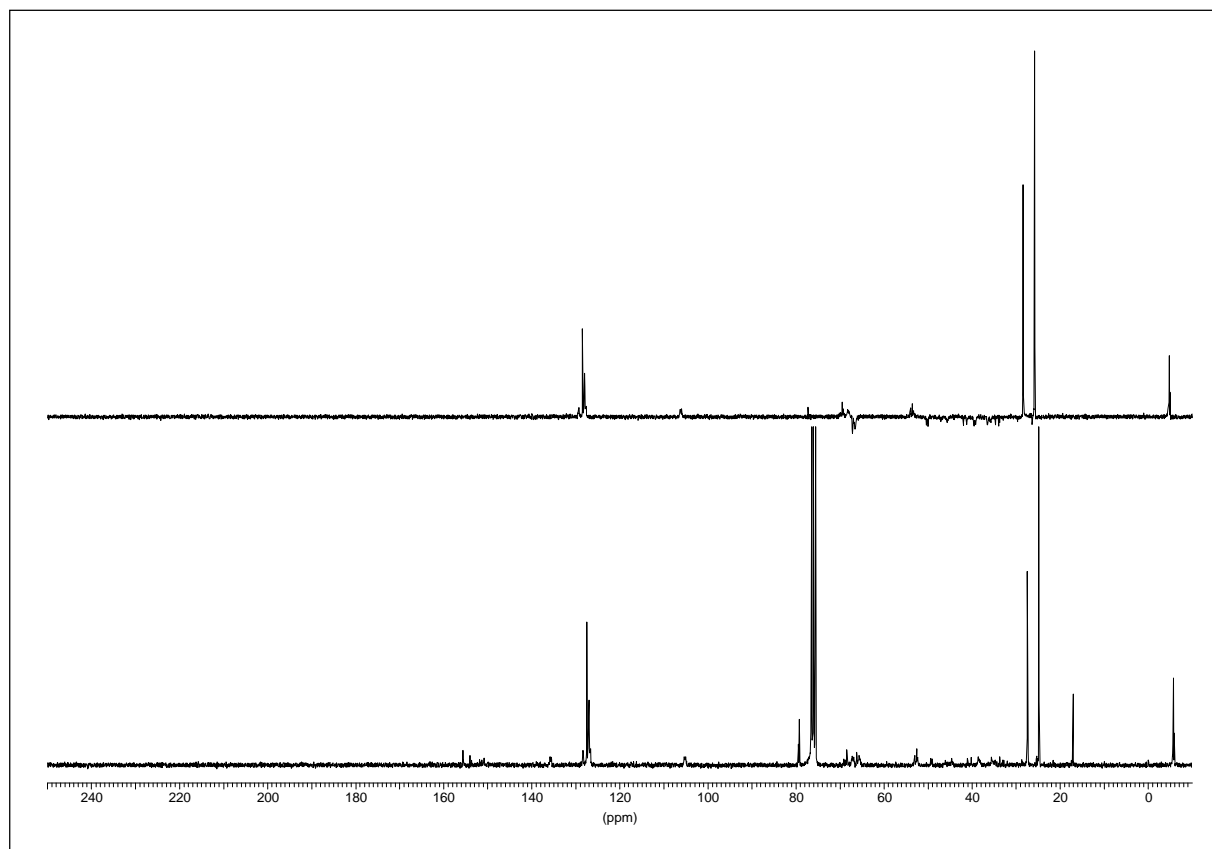


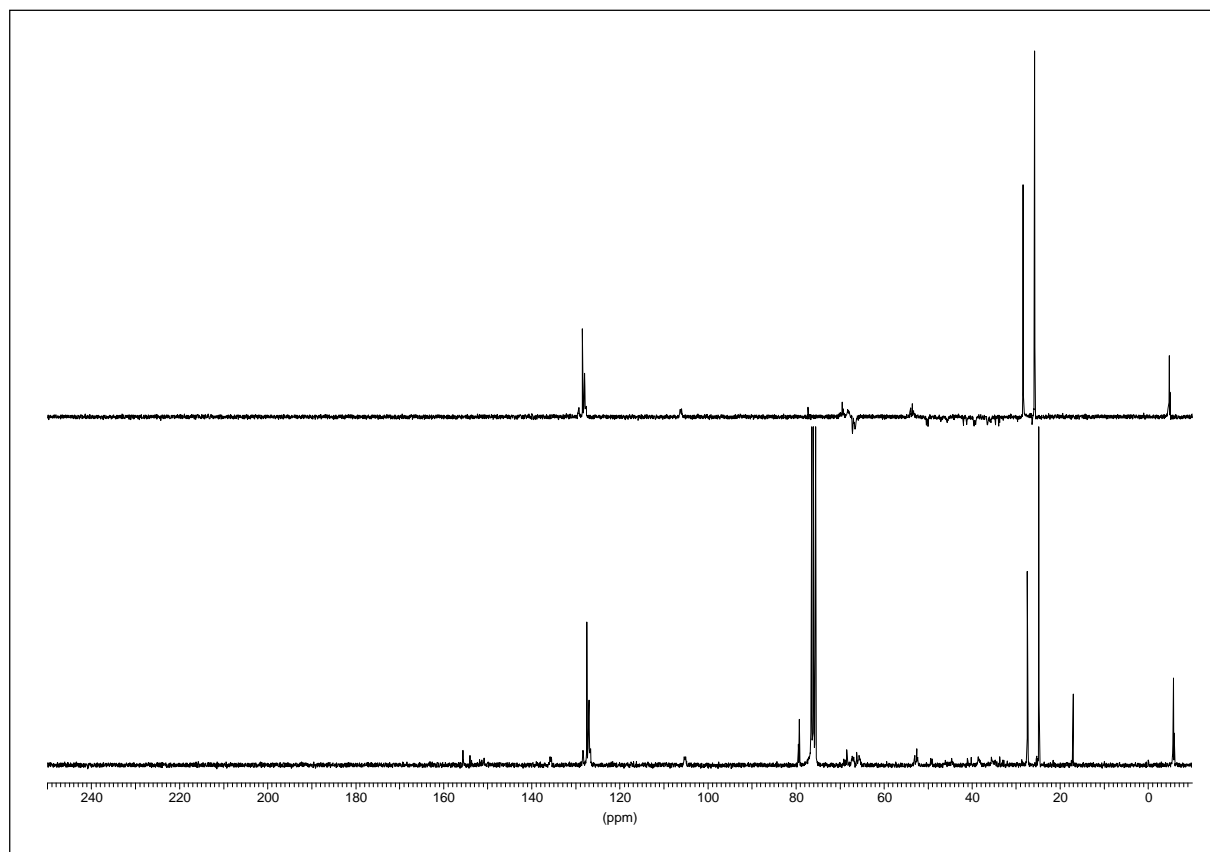
345, HMQC (DMSO- d_6): Ausschnitt



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz)

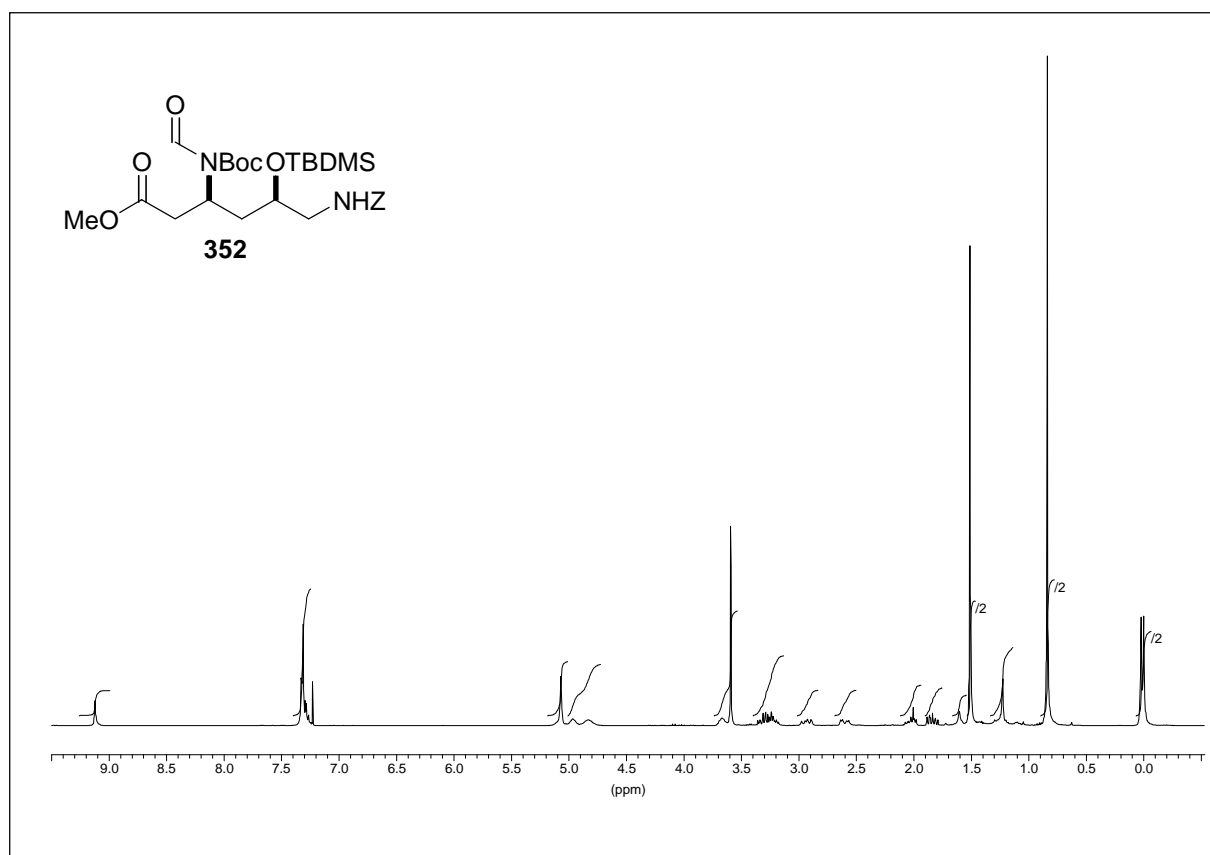
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz)/DEPT-135



 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz)/DEPT-135

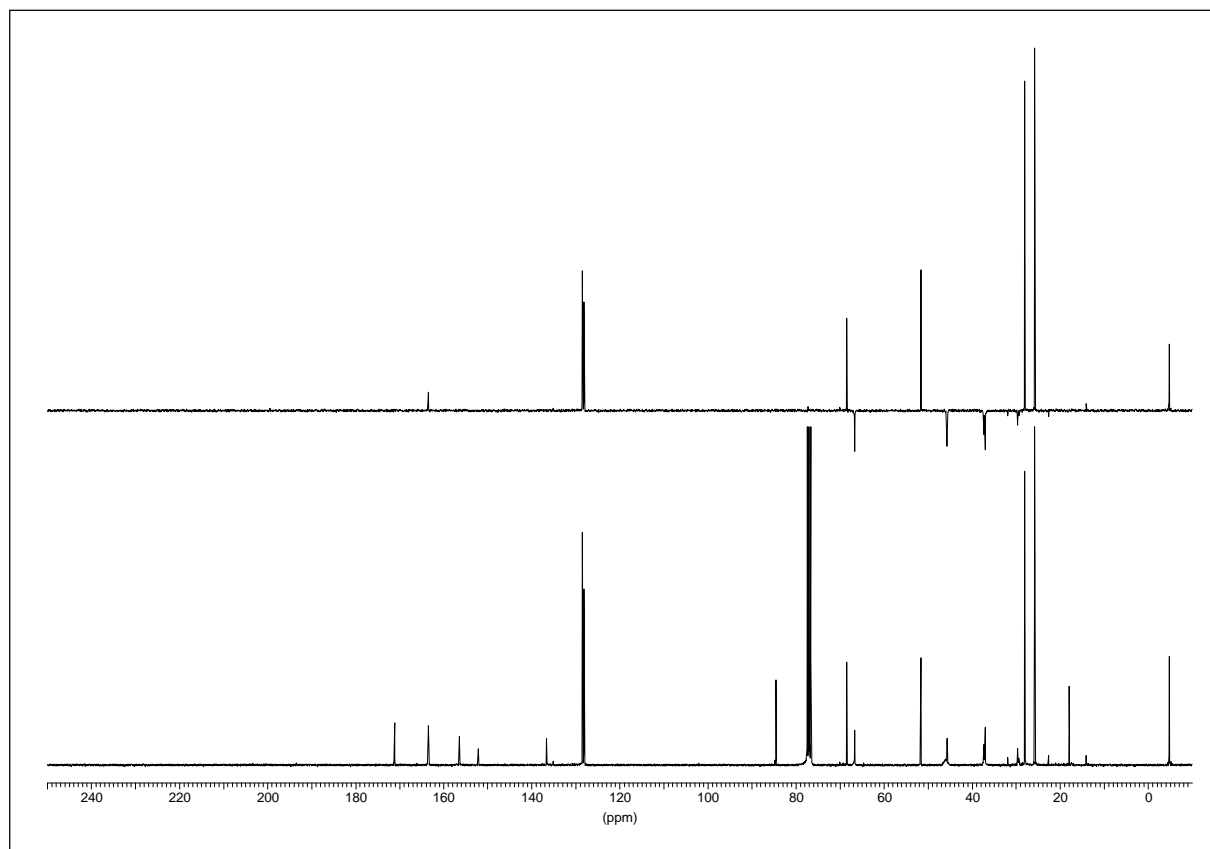


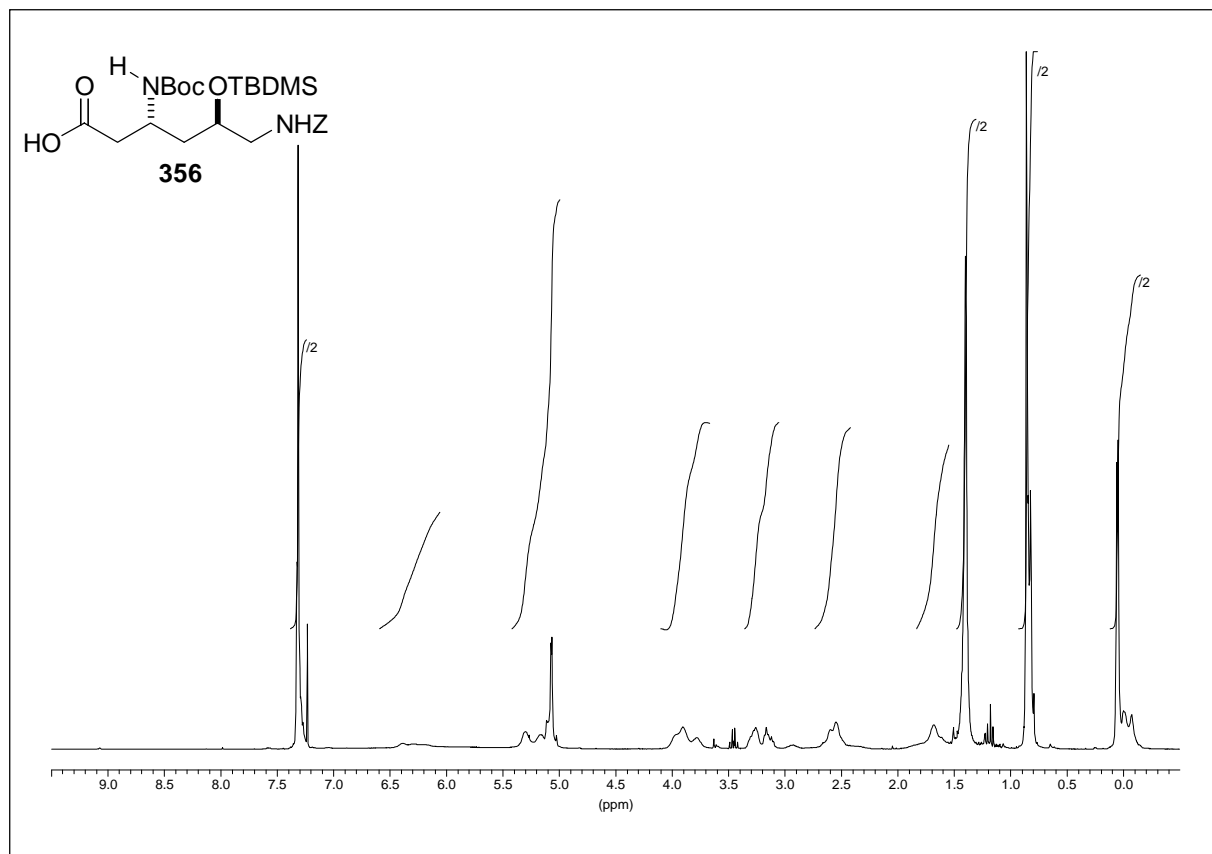
The ^{13}C NMR spectrum of 1,2-dichloroethane ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) displays two distinct signals. The signal at approximately 40 ppm is a triplet, corresponding to the CH_2 carbons. The signal at approximately 63 ppm is a quartet, corresponding to the CH_2 carbons. The x-axis is labeled (ppm) and ranges from 0 to 240.



^1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz)

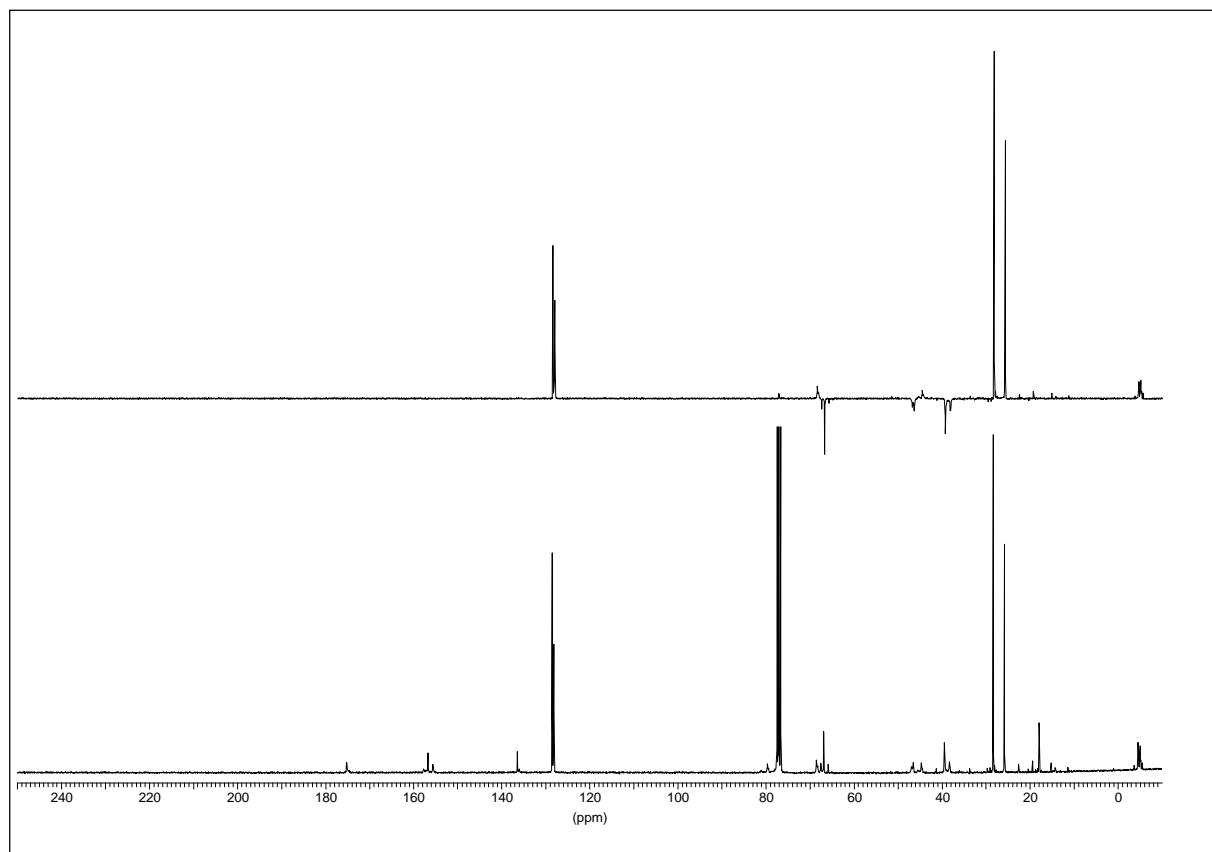
^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz)/DEPT-135

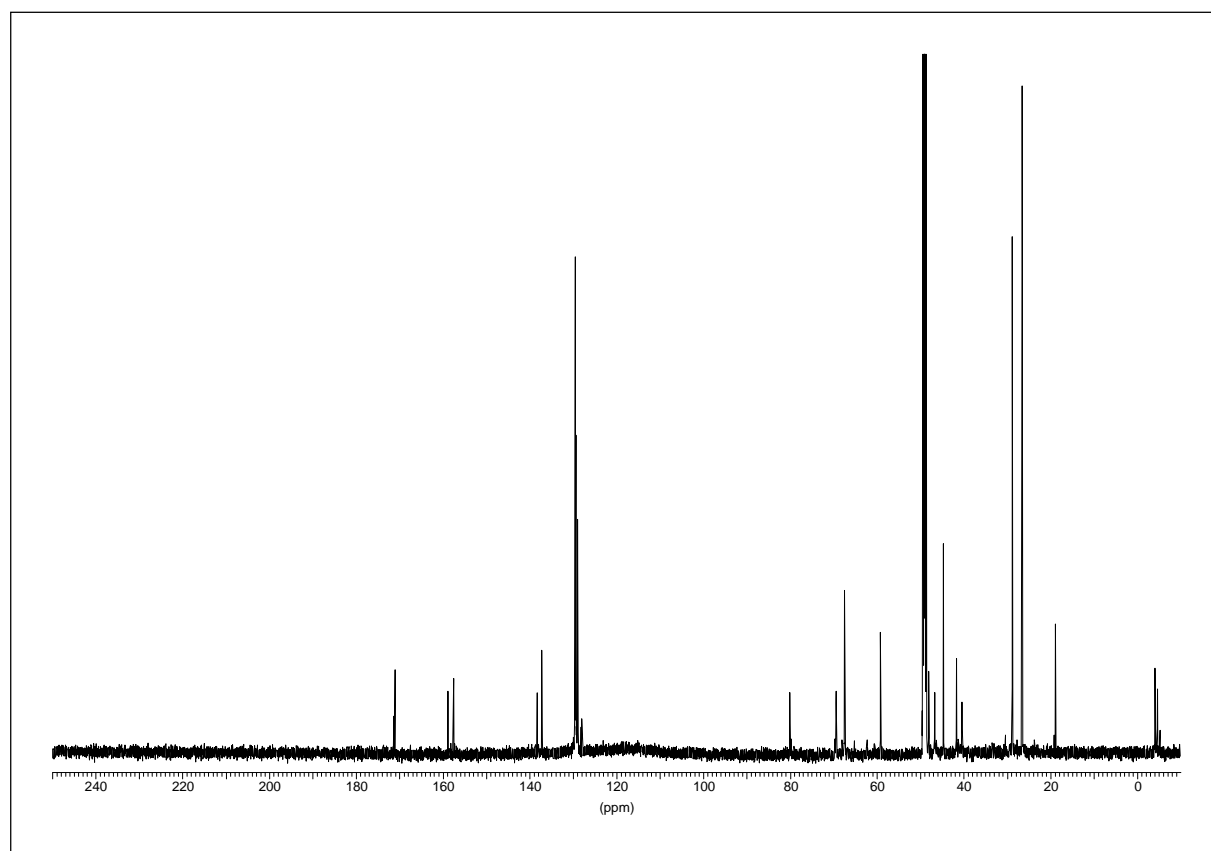
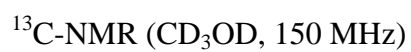


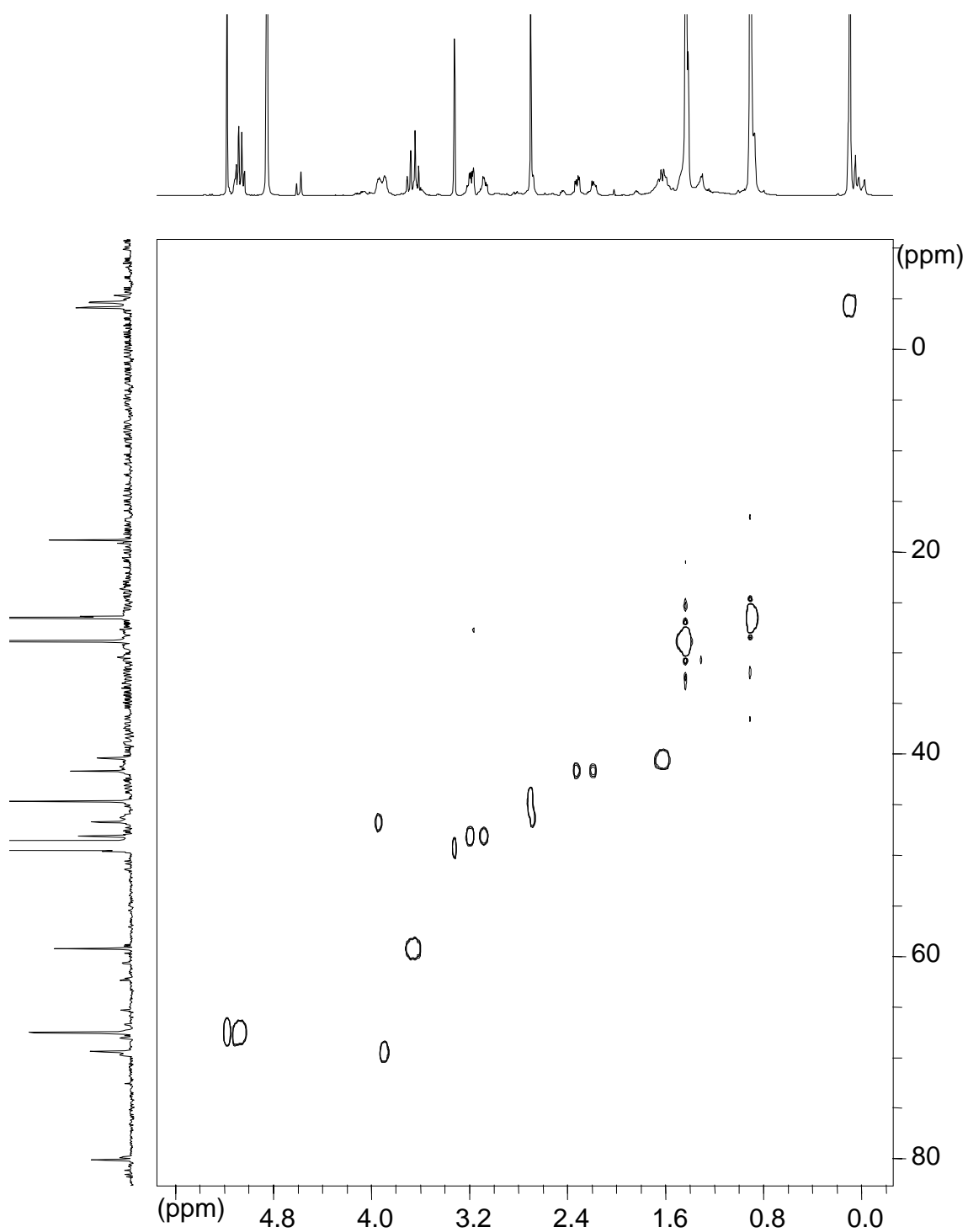


^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz)/DEPT-135







358, HMQC (CD_3OD , 600 MHz): Ausschnitt

2. Literatur und Anmerkungen

- ¹ K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126.
- ² G. A. Cordell, M. L. Quinn-Beattie, N. R. Farnsworth, *Phytother. Res.* **2001**, *15*, 183-205.
- ³ M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Caggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.
- ⁴ P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature* **1979**, *277*, 665-667.
- ⁵ D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 726-734.
- ⁶ K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630-634.
R. A. Holton, C. Somoza, K. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597-1598 und 1599-1600.
- ⁷ G. I. Georg, C. C. B. Harriman, M. Hepperle, J. S. Clowers, D. G. Vander Velde, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2664-2676.
- ⁸ M. Pastó, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 243-262.
- ⁹ G. Li, K. B. Sharpless, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 649-651.
- ¹⁰ J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 51-70.
- ¹¹ A. Goti, F. Cardona, A. Brandi, *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 1659-1674.
- ¹² D. Raatz, Dissertation **2001**, Regensburg.
- ¹³ S. Hashiguchi, A. Kawada, H. Natsuguri, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 2435-2444.
- ¹⁴ N. Katayama, Y. Nozaki, S. Tsubotani, M. Kondo, S. Harada, H. Ono, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 10-19.
- ¹⁵ T. Hida, S. Tsubotani, A. Hori, M. Murakami, H. Natsuguri, Y. Kozai, S. Harada, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 889-893.
- ¹⁶ M. Hamada, T. Takeuchi, S. Kondo, H. Ikeda, H. Naganawa, K. Maeda, Y. Okami, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 170-171.
- ¹⁷ T. R. Schultz, *Nature* **1999**, *398*, 747-748.
- ¹⁸ S. Mizuno, K. Nitta, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 581-588.
- ¹⁹ Y. Uehara, S. Kondo, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 685-688.
- ²⁰ S. Kondo, S. Shibahara, S. Takahashi, K. Maeda, H. Umezawa, M. Ohno, *J. Amer. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6305-6306.
S. Shibahara, S. Kondo, K. Maeda, H. Umezawa, M. Ohno, *J. Amer. Chem. Soc.* **1971**, *94*, 4353-4354.
- ²¹ siehe dazu B.3.1
- ²² S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2257-2259.
- ²³ G. Li, H. H. Angert, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 449-452.
- ²⁴ J. Rudolph, P. C. Sennhenn, C. P. Vlaar, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2991-2995.
- ²⁵ M. A. Andersson, R. Epple, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 490-493.
- ²⁶ P. G. M. Wuts, A. M. Anderson, M. P. Goble, S. E. Mancini, R. J. VanderRoest, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2667-2669.
- ²⁷ H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Transition Met. Org. Synth.* **1998**, 243-260.

- ²⁸ G. Li, H. H. Angert, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2995-2999.
K. L. Reddy, K. R. Dress, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3667-3670.
- ²⁹ P. O'Brien, A. A. Osborne, D. D. Parker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4099-4102.
- ³⁰ M. Bruncko, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1580-1583.
- ³¹ Z. P. Demko, M. Bartsch, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2221-2223.
- ³² K. L. Reddy, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1207-1217.
- ³³ B. Tao, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2507-2510.
- ³⁴ A. J. Morgan, C. E. Masse, J. S. Panek, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1949-1952.
- ³⁵ H. Han, C.-W. Cho, K. D. Janda, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1565-1569.
- ³⁶ C.-Y. Chuang, V. C. Vassar, Z. Ma, R. Geney, I. Ojima, *Chirality* **2002**, *14*, 151-162.
- ³⁷ R. M. Davey, M. A. Brimble, M. D. McLeod, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5141-5145.
- ³⁸ J.-C. Lee, G. T. Kim, Y. K. Shim, S. H. Kang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4519-4521.
- ³⁹ S. Chandrasekhar, S. Mohapatra, J. S. Yadav, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4763-4768.
- ⁴⁰ C. E. Masse, A. J. Morgan, J. S. Panek, *Organic Lett.* **2000**, *2*, 2571-2573.
- ⁴¹ H. Park, B. Cao, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7223-7226.
- ⁴² G. Li, K. B. Sharpless, *Acta Chim. Scand.* **1996**, *50*, 649-651.
- ⁴³ M. L. Bushey, M. H. Haukaas, G. A. O'Doherty, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2984-2985.
M. H. Haukaas, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2000**, *3*, 401-404.
- ⁴⁴ H. Zhang, P. Xia, W. Zhou, *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 3439-3447.
- ⁴⁵ K. L. Reddy, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1207-1217.
- ⁴⁶ M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2185.
- ⁴⁷ S. Frattini, M. Quai, E. Cereda, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6827-6829.
- ⁴⁸ A. R. Katritzky, A. M. Monro, J. A. T. Beard, *J. Chem. Soc.* **1958**, 3721-3722.
- ⁴⁹ A. R. Katritzky, J. M. Lagowski, *Chemistry of Heterocyclic N-Oxides*, Academic Press, London and New York **1971**.
- ⁵⁰ A. Arone, P. Metrangolo, B. Novo, G. Resnati, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7831-7842.
- ⁵¹ M. Ferrer, F. Sanchez-Baeza, A. Messeguer, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15877-15888.
- ⁵² K. C. Agarwal, E. E. Knaus, *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 65-69.
- ⁵³ D. Raatz, Diplomarbeit **1998**, Stuttgart.
- ⁵⁴ C. Innertsberger, Diplomarbeit **1998**, Regensburg.
- ⁵⁵ vgl. B.1.3.2
- ⁵⁶ S. Kano, Y. Tanaka, E. Sugino, S. Hibino, *Synthesis* **1980**, *8*, 695.
- ⁵⁷ C. E. Song, C. R. Oh, E. J. Roh, S. Lee, J. H. Choi, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 671-674.
- ⁵⁸ Z. P. Demko, M. Bartsch, K. B. Sharpless, *Organic Letters* **2000**, *2*, 2221-2223.
- ⁵⁹ C. Watson, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2025-2031.
- ⁶⁰ K. L. Chandra, M. Chandrasekhar, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4630-4633.
- ⁶¹ R. Giovannini, E. Marcantoni, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5706-5707.
A. Goti, F. Cardona, A. Brandi, *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 1659-1674.
D. Socha, M. Jurczak, M. Chmielewski, *Carbohydrate Research* **2001**, *336*, 315-318.

- ⁶² A. E. McCaig, K. P. Meldrum, R. H. Wightman, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9429-9446.
D.-C. Ha, C.-S. Yun, Y. Lee, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 621-623.
H. Yoda, H. Katoh, Y. Ujihara, K. Takaba, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2509-2512.
S. H. Lim, S. Ma, P. Beak, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9056-9062.
C. F. Klitzke, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605-5608.
- ⁶³ M. K. Gurjar, L. Ghosh, M. Syamala, V. Jayasree, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8871-8872.
- ⁶⁴ I. W. James, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4855-4946.
F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091-2157.
P. Blaney, R. Grigg, V. Sridharan, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2607-2624.
- ⁶⁵ M. Grøtli, C. H. Gotfredsen, J. Rademann, J. Buchardt, A. J. Clark, Jens Ø. Duus, M. Meldal, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 108-119.
- ⁶⁶ W. Li, B. Yan, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4092-4097.
- ⁶⁷ D. J. Gravert, K. D. Janda, *Current Opinion in Chemical Biology* **1997**, *1*, 107-113.
- ⁶⁸ D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489-509.
- ⁶⁹ X.-Y. Zhao, W. A. Metz, F. Sieber, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8433-8436.
- ⁷⁰ H. Han, M. M. Wolfe, S. Brenner, K. D. Janda, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1995**, *92*, 6419-6423.
- ⁷¹ M. Benaglia, R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, S. Ressel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8628-8629.
- ⁷² H. Han, K. D. Janda, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1835-1837.
- ⁷³ T. Laue, A. Plagens, Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie, B. G. Teubner Stuttgart **1998**, 3.Auflage, 16-18.
- ⁷⁴ P. Wipf, T. Henninger, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1586-1587.
- ⁷⁵ M. A. Blaskovich, M. Kahn, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1119-1125.
- ⁷⁶ C. Chen, L. A. Ahlberg Randall, R. B. Miller, A. D. Jones, A. J. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2661-2662.
- ⁷⁷ C. J. Burns, R. D. Groneberg, J. M. Salvino, G. McGeehan, S. M. Condon, R. Morris, M. Morrisette, R. Mathew, S. Darnbrough, K. Neuenschwander, A. Scotese, S. W. Djuric, J. Ullrich, R. Labaudiniere, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3044-3047.
- ⁷⁸ J. M. Salvino, T. J. Kiesow, S. Darnbrough, R. Laubaudiniere, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 134-139.
- ⁷⁹ A. M. Boldi, C. R. Johnson, H. O. Eissa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 619-622.
- ⁸⁰ P. Blaney, R. Grigg, V. Sridharan, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2607-2624.
- ⁸¹ E. La Porta, U. Piarulli, F. Cardullo, A. Paio, S. Provera, P. Seneci, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 761-766.
- ⁸² C. Le Hetet, M. David, F. Carreaux, B. Carvoni, A. Sauleau, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5153-5156.
G. Rossé, F. Ouertani, H. Schröder, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 397-401.
- ⁸³ D. P. Rotella, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12246-12247.
- ⁸⁴ Auswahl: B. B. Lohray, E. Nandan, V. Bhushan, *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 2805-2808.
H. Han, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1527-1530.
C. Bolm, A. Gerlach, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 773-775.
P. Salvadori, D. Pini, A. Petri, *Synlett* **1999**, 1181-1190.
C. Bolm, A. Gerlach, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 21-27.

- Y.-Q. Kuang, S.-Y. Zhang, L.-L. Wie, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5925-5927.
- ⁸⁵ R. Räcker, Dissertation **2000**, Regensburg.
- ⁸⁶ K. C. Agarwal, E. E. Knaus, *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, 65, 65-69.
- ⁸⁷ B. Peschke, J. G. Bundgaard, J. Breinholt, *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 5127-5230.
- ⁸⁸ T. Laue, A. Plagens, Namen- und Schlagwort Reaktionen der Organischen Chemie, Teubner Verlag Stuttgart **1998**, 3.Aufl., 267-269.
- ⁸⁹ Vgl. A.3
- ⁹⁰ T. Hida, S. Tsubotani, N. Katayama, Y. Funabashi, H. Natsugari, S. Harada, *J. Antibiot.* **1993**, 46, 803-812.
- ⁹¹ M. Chmielewski, J. Jurczak, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1978**, 34, 2977-2981.
- ⁹² W. Streicher, H. Reinshagen, F. Turnowsky, *J. Antibiot.* **1978**, 21, 725-728.
- ⁹³ A. Pierdet, L. Nédélec, V. Delaroff, A. Allais, *Tetrahedron* **1980**, 36, 1763-1772.
- ⁹⁴ G. Pasquet, D. Boucherot, W. R. Pilgrim, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 931-934.
- ⁹⁵ S. Kondo, S. Shibahara, S. Takahashi, K. Maeda, H. Umezawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6305-6306.
- ⁹⁶ S. Shibihara, S. Kondo, K. Maeda, H. Umezawa, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4353-4354.
- ⁹⁷ W. Streicher, H. Reinshagen, *Carbohydr. Res.* **1980**, 83, 383-388.
- ⁹⁸ D. Socha, M. Jurczak, M. Chmielewski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 135-138.
- ⁹⁹ S. De Bernardo, J. P. Teng, G. Sasso, M. Weigele, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4077-4080.
- ¹⁰⁰ C. D. Maycock, M. T. Barros, A. G. Santos, L. S. Godinho, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4633-4636.
- ¹⁰¹ J. J. Masters, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4547-4554.
- ¹⁰² D. Tanner, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2373-2376.
- ¹⁰³ U. Schmidt, F. Stäbler, A. Lieberknecht, *Synthesis* **1992**, 482-486.
- ¹⁰⁴ U. Schmidt, R. Meyer, V. Leitenberger, F. Stäbler, A. Lieberknecht, *Synthesis* **1991**, 409-413.
- ¹⁰⁵ S. Hashiguchi, A. Kawada, H. Natsugari, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 2435-2444.
- ¹⁰⁶ S. Hashiguchi, A. Kawada, H. Natsugari, *Synthesis* **1992**, 403-408.
- ¹⁰⁷ S. G. Davies, O. Ichihara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9313-9316.
- ¹⁰⁸ S. G. Davies, O. Ichihara, *Tetrahedron Asymm.* **1996**, 7, 1919-1922.
- ¹⁰⁹ Y.-F. Wang, T. Izawa, S. Kobayashi, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6465-6466.
- ¹¹⁰ R. Criegee, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 765-771.
- ¹¹¹ S. Hillers, A. Niklaus, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3169-3171.
- C. Bubert, J. Voigt, S. Biasetton, O. Reiser, *Synlett*, **1994**, 675-676.
- R. Beumer, C. Bubert, C. Cabrele, O. Vielhauer, M. Pietzsch, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8960-8969.
- ¹¹² J. Podlech, D. Seebach, *Liebigs Ann.* **1995**, 1217-1228.
- S. Abele, K. Vögtli, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1539-1557.
- ¹¹³ T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, Y. Sugihara, S.-I. Yamane, T. Kanazawa, T. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6697-6703.
- ¹¹⁴ R. Saladino, M. Mezzetti, E. Mincione, I. Torrini, M. Paglialunga Paradisi, G. Mastropietro, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8468-8474.
- ¹¹⁵ J. M. Barks, B. C. Gilbert, A. F. Parsons, B. Upeandran, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6249-6252.
- ¹¹⁶ T. Nagasaka, R. Hakamada, S. Kunii, F. Hamaguchi, *Heterocycles* **1992**, 33, 616-627.
- ¹¹⁷ P. M. Esch, I. M. Bosha, H. Hiemstra, R. F. de Boer, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1991**, 47, 4039-4062.

- ¹¹⁸ C. R. A. Godfrey, N. S. Simkins, M. D. Walker, *Synlett* **2000**, 388-390.
- ¹¹⁹ R. P. Polniaszek, S. E. Belmont, R. Alvarez, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 215-223.
- ¹²⁰ T. Bach, H. Brummerhop, *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 312-315.
- ¹²¹ C. Lamberth, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 518-521.
- ¹²² D. F. Oliveira, P. C. M. Miranda, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6646-6652.
- ¹²³ W. Amberg, Y. L. Bennani, R. K. Chadha, G. A. Crispino, W. D. Davis, J. Hartung, K.-S. Jeong, Y. Ogino, T. Shibata, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 844-849.
- ¹²⁴ S. Hünig, G. Märkl, J. Sauer, *Einführung in die Apparativen Methoden in der organischen Chemie*, Universität Regensburg, 2. Ausgabe, **1994**.
- ¹²⁵ R. W. Lang, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 438.
- ¹²⁶ M. J. Mintz, *Org. Synth. Coll.* **1983**, Vol.V, 183-187.
- ¹²⁷ Chem. Abst. **1952**, 10229.
- ¹²⁸ Die Durchführung ohne Pyridin-*N*-Oxid-Zusatz und die Durchführung mit 0.1 eq Pyridin-*N*-Oxid erforderten gleiche Reaktionszeiten.
- ¹²⁹ E. Alcalde, J. Dinarés, L. Pérez-García, Tomás Roca, *Synthesis* **1992**, 3995-398.
- ¹³⁰ W. Adam, J. Bialas, H. Hadjiarapoglou, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2377.
- ¹³¹ M. J. Martín-López, R. Rodriguez, F. Bermejo, *Tetrahedron* **1998**, 54, 11623-11636.
- ¹³² A. Chattopadhyay, A. Salaskar, *Synthesis* **2000**, 561 - 564.
- ¹³³ vgl. K. C. Agarwal, E. E. Knaus, *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, 22, 65.
- ¹³⁴ M. Asami, H. Ohno, S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 1869-1873.
- ¹³⁵ J. M. Cassal, A. Fürst, W. Meier, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 1917-1924.
- ¹³⁶ C. Serino, N. Stehle, Y. S. Park, S. Florio, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1160-1165.
- ¹³⁷ Nation. Res. Develop. *Patent*, DE 2714141.
- ¹³⁸ R. August, J. Khan, C. M. Moody, W. D. Young, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 507-514.
- ¹³⁹ B. Ringo, C. Lespagnol, M. Pauly, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 49-57.
- ¹⁴⁰ R. Amstutz, B. Ringdahl, B. Karlén, M. Roch, D. J. Jeden, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1760-1765.
- ¹⁴¹ E. Hardegger, H. Ott, *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 313-320.
- ¹⁴² R. B. Silverman, M. A. Levy, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 815-818.
- ¹⁴³ M. Medarde, A. Ramos, E. Caballero, R. Peláez-Lamamié de Clairac, *Eur. J. med. Chem.* **1998**, 76.
J. L. López, D. G. Grávalos, A. San Feliciano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1994**, 46.
- ¹⁴⁴ J. J. Masters, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4547-4554.

Danksagung

Für den wissenschaftlichen Unterricht danke ich meinen akademischen Lehrern, den Herren Professoren und Dozenten *E. von Angerer, J. Barthel, H. Brunner, J. Daub, B. Dick, F. Kees, K. Kirchner, H. H. Kohler, B. König, R. Köster, H. Krienke, M. Liefländer, A. Mannschreck, G. Märkl, A. Merz, K.-J. Range, O. Reiser, J. Sauer, A. Vogler, H. Yersin*.

Mit guten Erinnerungen denke ich an die freundliche Aufnahme durch *Prof. E. Nakamura* (University of Tokyo) in seinem Arbeitskreis im Juli/August 2001 zurück. Finanziell wurde dieser Auslandsaufenthalt durch das Monbukagakusho-Stipendium des japanischen Wissenschaftsministeriums ermöglicht.

Der Fonds der Chemischen Industrie hat diese Arbeit durch die Vergabe eines Promotionsstipendiums finanziell unterstützt.

Allen Assistenten, die mir im Rahmen der Praktika das chemische Handwerk beigebracht haben, möchte ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen.

Allen Mitarbeitern der analytischen Abteilung der Universität Regensburg möchte ich herzlich danken. Besonders möchte ich *Dr. M. Zabel* und *S. Stempfhuber* für die Durchführungen der Röntgenstrukturanalysen und der NMR-Abteilung, *Dr. T. Burgemeister, F. Kastner, A. Schramm* und *G. Stühler* für die gute Zusammenarbeit danken. *S. Bollwein* am Institut für Pharmazeutische Chemie II nahm dankenswerterweise die Elektrogramme auf.

Für das gute Betriebsklima bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern unseres Lehrstuhles. Den technischen Angestellten *Georg Adolin, Klaus Döring, Brigitte Eichenseher* und *Sebastian Heintl* danke ich herzlich für ihre Unterstützung. *Dr. Peter Kreitmeier* war mir stets ein geduldiger Ratgeber, sei es in Sachen Computer, bei handwerklichen Problemchen oder auch chemischen Fragestellungen. Danke!

Für die angenehme Laboratmosphäre möchte ich mich bei meinen Laborkollegen *Karl Röckel* und *Marina Schinnerl* und auch deren Nachfolgern *Christian Geiger* und *Anja Gißibl* bedanken.

Dankbar bin ich *Frieder Gnad, Gerres Heimgärtner, Anja Kaiser, Christoph Kaufmann, Michael Seitz* und meinem Vater, die sich die Mühe gemacht haben und durch Korrekturlesen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Claudius Böhm, Axel Franzke, Frieder Gnad, Martin Glos, Eva Jezek, Gerres Heimgärtner, Anja Kaiser, Günter Klein, Anne Mengel, Michael Seitz, Sebastian Sörgl - und ganz besonders *Sabine Steinbeißer* - ... ich denke, wir waren wirklich ein gutes Team - danke ich dafür, dass sie neben fachlichen Diskussionen immer genug Zeit auch für Außerchemisches hatten. Eine wichtige Konstante in meinem Freundeskreis war in all den Studienjahren *Meriba*: Danke, dass ich mit euch Musik machen durfte.

Einen ganz besonderen Dank an *Jörg* - es tut gut, ihn an meiner Seite zu wissen - und an meine Schwester *Eva*, die immer da ist, wenn man sie braucht. Meinen Eltern danke ich aus ganzem Herzen für die verlässliche und großartige Unterstützung ohne die mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Veröffentlichungen

Artikel

Dirk Raatz, Clara Innertsberger, Oliver Reiser,
Synlett **1999**, No. 12, 1907-1910.
„Asymmetric Aminohydroxylation of Heteroaromatic
Acrylates“

Vorträge

- 9.7.1999 *SFB-Workshop* (Sonderforschungsbereich 260),
Marburg
„Asymmetrische Aminohydroxylierung von Pyridinyl-
acrylaten“
- 24.8.2001 *Report Presentation of the Monbukagakusho Summer
Program 2001*, Tokyo
„Theoretical Studies on the Nature of Transition State
in the Addition of Ambident Organometallic Reagents
to Unsaturated Compounds“

Posterpräsentationen

- 10.-12.9.1998 *ORCHEM*, Bad Nauheim
Dirk Raatz, Clara Innertsberger, Kerstin Bodmann,
Oliver Reiser
„Stereoselektive Synthese difunktionalisierter
3-Piperidinyl- und 3-Pyridinylpropionsäureester –
nützliche Bausteine für die Naturstoffsynthese“
- 14.-19.8.1999 *27th GDCh General Meeting*, Berlin
Clara Innertsberger, Dirk Raatz, Oliver Reiser
„Asymmetric Aminohydroxylation of Heteroaromatic
Acrylates – A key step in β -Amino Acid Synthesis“
- 19.-22.6.2002 *SCHERING Chemistry Workshop 2002*, Berlin
Clara Innertsberger, Oliver Reiser
„New Strategy towards the Synthesis of Sperabillines
and Negamycin“

Lebenslauf

Clara Innertsberger

geb. 9.3.1974 in Burghausen Obb.

Studium

Oktober 1998 - Dezember 2002

Promotion

Universität Regensburg, Lehrstuhl Prof. Dr. O. Reiser
„Stereoselektive Funktionalisierung von Pyridin- und Pyrrolidin-Derivaten als Schlüsselschritt in der Synthese von Naturstoffen und Naturstoffanaloga“

Juli - August 2001

Forschungsaufenthalt

University of Tokyo, Lehrstuhl Prof. Dr. E. Nakamura
„Theoretical Studies on the Nature of Transition State in the Addition of Ambident Organometallic Reagents to Unsaturated Compounds“

März - September 1998

Diplomarbeit

Universität Regensburg, Lehrstuhl Prof. Dr. O. Reiser
„Asymmetrische Aminohydroxylierung und Dihydroxylierung an Pyridinylacrylaten“

Juli 1997

Schwerpunktpraktikum

TU München, Lehrstuhl Prof. Dr. W. A. Herrmann

WS95/96 - SS1997

Wahlpflichtfach Technische Chemie

März - April 1996

Wahlpflichtfach Medizinische Chemie

Oktober 1995

Vordiplom

Oktober 1993

Immatrikulation Studiengang Diplomchemie
Universität Regensburg

Schulbildung

1984 - 1993

Aventinus-Gymnasium, Burghausen

1980 - 1984

Johannes-Hess-Grundschule, Burghausen

Beschäftigungen

Juli - August 1993

Werkstudententätigkeit (Wacker-Chemitronic GmbH)

1995 - 1997

Studentische Hilfskraft

(Inst. für Physikalische Chemie, Univ. Regensburg)

seit 2001

Wissenschaftliche Angestellte

(Inst. für Organische Chemie, Univ. Regensburg)

Stipendien

Mai 1999 - Mai 2001

Promotionsstipendium: Fonds der Chemischen Industrie

Juli - August 2001

Monbukagakusho Kurzstipendium